



Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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:
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 26.10.2022 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

26 października 2022 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 1 lipca 2022 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów..

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 8 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 12 |
| 2. Strategia analityczna..... | 14 |
| 3. Perspektywa | 15 |
| 4. Horyzont czasowy | 16 |
| 5. Technika analityczna..... | 17 |
| 6. Modelowanie..... | 19 |
| 6.1. Struktura modelu..... | 19 |
| 6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu | 24 |
| 6.3. Jakość życia w modelu Markowa | 31 |
| 6.4. Horyzont czasowy w modelu | 33 |
| 6.5. Dyskontowanie..... | 34 |
| 7. Analiza kosztów..... | 36 |
| 7.1. Koszt leków biologicznych..... | 37 |
| 7.1.1. Dawkowanie leków..... | 37 |
| 7.1.2. Ceny leków | 39 |
| 7.2. Koszt podania leków biologicznych | 42 |
| 7.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 44 |
| 7.4. Koszt monitorowania i diagnostyki dla terapii lekami biologicznymi | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 8. Założenia i dane wejściowe | 48 |
| 9. Wyniki analizy | 54 |
| 9.1. Analiza kosztów-użyteczności | 54 |
| 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji | 59 |
| 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości | 62 |
| 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości | 63 |
| 12. Walidacja modelu | 64 |
| 12.1. Walidacja wewnętrzna | 64 |
| 12.2. Walidacja konwergencji | 66 |
| 12.3. Walidacja zewnętrzna | 66 |
| 13. Ograniczenia i założenia | 67 |
| 14. Podsumowanie i wnioski końcowe | 70 |
| 15. Dyskusja | 71 |
| 16. Załączniki | 73 |
| 16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych | 73 |
| 16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych | 73 |
| 16.1.2. Strategia wyszukiwania | 73 |
| 16.1.3. Selekcja badań | 74 |
| 16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy | 76 |
| 16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych | 76 |
| 16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 78 |

| | |
|---|------------|
| 16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych..... | 78 |
| 16.2.2. Strategia wyszukiwania | 79 |
| 16.2.3. Selekcja badań..... | 79 |
| 16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 82 |
| 16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... | 82 |
| 16.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej | 83 |
| 16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 83 |
| 16.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy | 86 |
| 17. Spis tabel | 208 |
| 18. Spis rysunków | 213 |
| 19. Bibliografia..... | 215 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------------------|---|
| ADA | adalimumab |
| anty-TNF- α | ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| AW | jednokierunkowa analiza wrażliwości |
| AWW | analiza wrażliwości wielokierunkowa |
| 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 | funt 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 |
| n/d | nie dotyczy |

| Skrót | Rozwinięcie |
|----------|---|
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| NMA | ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa |
| 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 |
| RSS | ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka |
| 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 Skyrizi® (ryzankizumab, RYZ) 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.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ryzankizumab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem pegol, ustekinumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, guselkumabem oraz tyltrakizumabem.

Do oceny opłacalności stosowania ryzankizumabu 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,
- ⊕ koszt leczenie zdarzeń niepożądanych.
- ⊕ koszt monitorowania i diagnostyki.

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]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text]

Zastosowanie ryzankizumabu we wnioskowanej populacji związane jest z istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. Ryzankizumab jako opcja terapeutyczna w bezterminowym leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej o wyjątkowo korzystnych wynikach skuteczności 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 ryzankizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie ryzankizumabu 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.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

Populacja:

- chorzy na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej.

Interwencja:

- ryzankizumab (RYZ).

Komparator:

- ustekinumab (UST),
- adalimumab (ADA),
- guselkumab (GUS),
- certolizumab pegol (CER),
- etanercept (ETA),
- infliximab (INF),
- ixekizumab (IXE),
- sekukinumab (SEK),
- tildrakizumab (TIL).

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ryzankizumabu względem komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach metaanalizy sieciowej oraz 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, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi ok. 47 lat. Biorąc pod uwagę powyższe, a także możliwości techniczne modelu oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 52-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 6.4.

5. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych (stosujących wnioskowaną interwencję oraz leczenie z wykorzystaniem komparatorów) nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. 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**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ryzankizumabu względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano wykonany de novo dostosowany do warunków polskich model Markowa. 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 modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

6.1. 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 dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do modelu (ok. 47 lat) a także możliwości techniczne modelu oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 52-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 6.4. Długość cyklu w modelu przyjęto na poziomie 4 tygodni.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 365.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rysunek 1.



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.

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 analizie uwzględniono także, iż miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 6.3.

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 6.1. 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 wyników metaanalizy sieciowej *Sbidian 2022* oraz *Armstrong 2022*. W analizie podstawowej uwzględniono dane dla RIZ w czasie indukcji (do 16. tygodnia od rozpoczęcia leczenia włącznie) z badania UltiMMA-1+2, natomiast w analizie wrażliwości testowano dane z badań UltiMMA-1, UltiMMA-2 oraz LIMMitless.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa osiągnięcia wyników w skali PASI w ramieniu RIZ

| Tydzień | UltiMMA-1+2 | | | UltiMMA-1 | | | UltiMMA-2 | | | LIMMitless | | |
|---------|-------------|---------|----------|-----------|---------|----------|-----------|---------|----------|------------|---------|----------|
| | PASI 75 | PASI 90 | PASI 100 | PASI 75 | PASI 90 | PASI 100 | PASI 75 | PASI 90 | PASI 100 | PASI 75 | PASI 90 | PASI 100 |
| 4 | 26,68% | 6,00% | 2,21% | 27,67% | 6,00% | 2,63% | 25,65% | 6,00% | 1,79% | 26,08% | 5,87% | 1,23% |
| 8 | 71,53% | 45,47% | 16,40% | 74,03% | 44,00% | 12,62% | 68,95% | 47,00% | 20,31% | 69,10% | 43,93% | 15,00% |
| 12 | 87,98% | 65,05% | 32,43% | 87,00% | 68,00% | 26,78% | 89,00% | 62,00% | 38,26% | 89,72% | 66,33% | 32,33% |
| 16 | 89,98% | 75,00% | 42,75% | 89,00% | 75,00% | 35,80% | 91,00% | 75,00% | 49,94% | 90,94% | 75,80% | 41,10% |

Dla komparatorów oszacowano prawdopodobieństwa osiągnięcia PASI 75, PASI 90 i PASI 100 (do 16. tygodnia włącznie) z wykorzystaniem danych opublikowanych w ramach metaanalizy sieciowej *Sbidian 2022*. Wyniki metaanalizy sieciowej były dostępne dla punktów końcowych PASI 75 oraz PASI 90 i przedstawiono je na poniższych wykresach. Natomiast wyniki PASI 100 uwzględniono biorąc pod uwagę RR (ang. *risk ratio*) jak dla wyniku PASI 90. Wyniki metaanalizy były przedstawiono zbiorczo dla okresu indukcji, tj. 8-24 tydzień od randomizacji chorych, zatem ostatecznie w niniejszej analizie przyjęto te wyniki dla 16. tygodnia odpowiadającego ostatniemu tygodniowi fazy indukcyjnej leczenia RIZ. Założenie przyjęto spójnie dla wszystkich ramion analizy.

Tabela 5.
Metaanaliza wyników dla skuteczności leczenia indukcyjnego wg PASI 75 oraz działań niepożądanych

| Adverse events | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| IFX | 1.00 (0.87,1.14) | 1.12 (0.97,1.29) | 0.95 (0.80,1.12) | 1.03 (0.91,1.16) | 1.11 (0.96,1.27) | 1.04 (0.90,1.19) | 0.97 (0.72,1.30) | 1.07 (0.95,1.21) | 1.26 (1.07,1.48) | 1.08 (0.94,1.23) | 0.89 (0.63,1.26) | 1.20 (1.02,1.40) | 1.06 (0.95,1.20) | 0.93 (0.80,1.07) | 0.92 (0.69,1.22) | 1.29 (0.83,2.01) | 1.08 (0.89,1.32) | - | 0.96 (0.78,1.17) | 1.16 (1.04,1.30) |
| 1.30 (0.86,1.98) | IXE | 1.13 (1.00,1.27) | 0.95 (0.82,1.10) | 1.03 (0.94,1.13) | 1.11 (1.00,1.23) | 1.04 (0.93,1.17) | 0.97 (0.73,1.29) | 1.08 (0.99,1.18) | 1.26 (1.10,1.46) | 1.08 (0.97,1.20) | 0.89 (0.63,1.25) | 1.20 (1.05,1.38) | 1.07 (0.98,1.17) | 0.93 (0.82,1.05) | 0.92 (0.70,1.21) | 1.30 (0.84,2.01) | 1.09 (0.90,1.30) | - | 0.96 (0.80,1.16) | 1.17 (1.08,1.27) |
| 1.32 (0.86,2.00) | 1.01 (0.89,1.15) | RISAN | 0.84 (0.73,0.98) | 0.91 (0.83,1.01) | 0.99 (0.88,1.11) | 0.92 (0.82,1.04) | 0.86 (0.65,1.15) | 0.96 (0.87,1.05) | 1.12 (0.97,1.30) | 0.96 (0.87,1.07) | 0.79 (0.56,1.11) | 1.07 (0.92,1.23) | 0.95 (0.85,1.05) | 0.83 (0.62,0.94) | 0.82 (0.62,1.08) | 1.15 (0.74,1.78) | 0.96 (0.80,1.16) | - | 0.85 (0.71,1.03) | 1.04 (0.95,1.13) |
| 1.32 (0.86,2.01) | 1.01 (0.89,1.16) | 1.00 (0.90,1.12) | BIME | 1.09 (0.95,1.24) | 1.17 (1.01,1.35) | 1.09 (0.94,1.27) | 1.03 (0.76,1.38) | 1.13 (1.00,1.29) | 1.33 (1.12,1.58) | 1.14 (1.00,1.30) | 0.94 (0.66,1.33) | 1.26 (1.07,1.50) | 1.13 (0.84,1.29) | 0.98 (0.84,1.15) | 0.97 (0.73,1.29) | 1.37 (0.87,2.13) | 1.14 (0.93,1.40) | - | 1.01 (0.82,1.25) | 1.23 (1.09,1.39) |
| 1.39 (0.92,2.11) | 1.07 (0.95,1.20) | 1.06 (0.97,1.15) | 1.05 (0.97,1.15) | SECU | 1.08 (0.98,1.18) | 1.01 (0.91,1.12) | 0.94 (0.72,1.24) | 1.05 (0.97,1.12) | 1.23 (1.07,1.40) | 1.05 (0.96,1.15) | 0.86 (0.62,1.21) | 1.17 (1.03,1.32) | 1.04 (0.96,1.12) | 0.90 (0.81,1.01) | 0.89 (0.68,1.17) | 1.26 (0.82,1.94) | 1.05 (0.88,1.26) | - | 0.93 (0.78,1.11) | 1.13 (1.07,1.20) |
| 1.43 (0.94,2.19) | 1.10 (0.95,1.27) | 1.09 (0.98,1.21) | 1.09 (0.97,1.22) | 1.03 (0.94,1.13) | GUSEL | 0.94 (0.83,1.06) | 0.88 (0.66,1.17) | 0.97 (0.88,1.07) | 1.14 (0.98,1.32) | 0.97 (0.89,1.07) | 0.80 (0.57,1.13) | 1.08 (0.94,1.24) | 0.96 (0.87,1.06) | 0.84 (0.74,0.95) | 0.83 (0.63,1.09) | 1.17 (0.75,1.81) | 0.98 (0.81,1.18) | - | 0.87 (0.72,1.04) | 1.05 (0.97,1.14) |
| 1.44 (0.94,2.21) | 1.11 (0.97,1.27) | 1.10 (0.96,1.24) | 1.10 (0.96,1.25) | 1.04 (0.93,1.16) | 1.01 (0.88,1.16) | BRODA | 0.94 (0.70,1.25) | 1.04 (0.94,1.14) | 1.22 (1.05,1.41) | 1.04 (0.93,1.17) | 0.86 (0.61,1.20) | 1.16 (1.00,1.33) | 1.03 (0.83,1.45) | 0.89 (0.79,1.02) | 0.89 (0.67,1.17) | 1.25 (0.81,1.93) | 1.04 (0.87,1.26) | - | 0.92 (0.77,1.12) | 1.12 (1.03,1.23) |
| 1.51 (0.97,2.37) | 1.16 (0.96,1.41) | 1.15 (0.96,1.38) | 1.15 (0.96,1.37) | 1.09 (0.93,1.27) | 1.06 (0.88,1.27) | 1.05 (0.87,1.27) | SONELO | 1.11 (0.84,1.46) | 1.30 (0.96,1.75) | 1.11 (0.84,1.48) | 0.91 (0.60,1.40) | 1.23 (0.92,1.66) | 1.10 (0.83,1.45) | 0.96 (0.71,1.28) | 0.95 (0.65,1.38) | 1.33 (0.80,2.22) | 1.11 (0.81,1.54) | - | 0.99 (0.72,1.36) | 1.20 (0.91,1.58) |
| 1.59 (1.05,2.42) | 1.22 (1.10,1.36) | 1.21 (1.12,1.31) | 1.21 (1.10,1.32) | 1.15 (1.07,1.22) | 1.11 (1.00,1.23) | 1.10 (1.00,1.21) | 1.05 (0.89,1.25) | USK | 1.17 (1.03,1.34) | 1.00 (0.92,1.10) | 0.83 (0.59,1.15) | 1.11 (0.98,1.26) | 0.99 (0.92,1.07) | 0.86 (0.77,0.96) | 0.85 (0.65,1.12) | 1.20 (0.78,1.85) | 1.01 (0.84,1.20) | - | 0.89 (0.75,1.06) | 1.08 (1.03,1.15) |
| 1.68 (1.08,2.61) | 1.29 (1.07,1.55) | 1.28 (1.05,1.55) | 1.27 (1.04,1.55) | 1.21 (1.00,1.46) | 1.17 (0.96,1.44) | 1.16 (0.95,1.43) | 1.11 (0.87,1.41) | 1.05 (0.88,1.26) | TILDRA | 0.86 (0.74,0.99) | 0.70 (0.50,1.00) | 0.95 (0.81,1.12) | 0.85 (0.74,0.96) | 0.74 (0.63,0.86) | 0.73 (0.54,0.97) | 1.03 (0.66,1.60) | 0.86 (0.70,1.05) | - | 0.76 (0.62,0.93) | 0.92 (0.82,1.04) |
| 1.75 (1.15,2.68) | 1.35 (1.17,1.55) | 1.33 (1.21,1.47) | 1.33 (1.20,1.48) | 1.26 (1.15,1.39) | 1.22 (1.13,1.33) | 1.22 (1.06,1.39) | 1.16 (0.97,1.39) | 1.10 (1.00,1.22) | 1.04 (0.86,1.28) | ADA | 0.82 (0.59,1.15) | 1.11 (0.97,1.27) | 0.99 (0.90,1.09) | 0.86 (0.76,0.97) | 0.85 (0.65,1.12) | 1.20 (0.78,1.85) | 1.00 (0.84,1.20) | - | 0.89 (0.74,1.07) | 1.08 (1.00,1.16) |
| 2.32 (0.71,7.56) | 1.78 (0.59,5.43) | 1.77 (0.58,5.37) | 1.76 (0.58,5.37) | 1.67 (0.55,5.08) | 1.62 (0.53,4.94) | 1.61 (0.53,4.90) | 1.57 (0.50,4.71) | 1.46 (0.48,4.43) | 1.38 (0.45,4.25) | 1.32 (0.44,4.03) | DEUCRAVA | 1.35 (0.95,1.91) | 1.20 (0.86,1.68) | 1.04 (0.74,1.47) | 1.03 (0.68,1.57) | 1.46 (0.85,2.50) | 1.22 (0.84,1.76) | - | 1.08 (0.75,1.56) | 1.31 (0.94,1.83) |
| 1.87 (1.19,2.93) | 1.44 (1.17,1.76) | 1.42 (1.15,1.76) | 1.42 (1.15,1.76) | 1.35 (1.10,1.65) | 1.31 (1.05,1.62) | 1.30 (1.04,1.61) | 1.23 (0.96,1.59) | 1.17 (0.96,1.43) | 1.11 (0.87,1.42) | 1.07 (0.86,1.32) | 0.81 (0.26,2.48) | CERTO | 0.89 (0.79,1.01) | 0.77 (0.67,0.90) | 0.77 (0.57,1.02) | 1.08 (0.69,1.68) | 0.90 (0.74,1.11) | - | 0.80 (0.65,0.98) | 0.97 (0.87,1.09) |
| 2.22 (1.47,3.36) | 1.71 (1.55,1.88) | 1.69 (1.51,1.89) | 1.69 (1.49,1.90) | 1.60 (1.45,1.76) | 1.55 (1.36,1.76) | 1.54 (1.35,1.75) | 1.47 (1.22,1.76) | 1.39 (1.27,1.53) | 1.32 (1.13,1.56) | 1.27 (1.12,1.43) | 0.96 (0.31,2.91) | 1.19 (0.99,1.42) | ETA | 0.87 (0.78,0.97) | 0.86 (0.66,1.13) | 1.21 (0.79,1.87) | 1.02 (0.85,1.21) | - | 0.90 (0.75,1.07) | 1.09 (1.03,1.16) |
| 3.68 (2.30,5.89) | 2.83 (2.19,3.65) | 2.80 (2.17,3.61) | 2.79 (2.16,3.62) | 2.65 (2.06,3.40) | 2.57 (1.98,3.33) | 2.55 (1.96,3.32) | 2.43 (1.81,3.26) | 2.31 (1.80,2.96) | 2.19 (1.64,2.93) | 2.10 (1.62,2.71) | 1.58 (0.51,4.91) | 1.97 (1.46,2.66) | 1.66 (1.30,2.11) | APRE | 0.99 (0.75,1.31) | 1.39 (0.90,2.16) | 1.17 (0.96,1.41) | - | 1.03 (0.85,1.25) | 1.26 (1.14,1.38) |
| 3.97 (1.73,9.12) | 3.05 (1.46,6.35) | 3.02 (1.45,6.28) | 3.01 (1.45,6.28) | 2.86 (1.38,5.94) | 2.77 (1.33,5.78) | 2.75 (1.32,5.74) | 2.62 (1.24,5.54) | 2.49 (1.20,5.18) | 2.37 (1.12,5.00) | 2.26 (0.94,7.71) | 1.71 (0.46,6.41) | 2.12 (1.00,4.50) | 1.79 (0.86,3.72) | 1.08 (0.50,2.31) | CICLO | 1.41 (0.85,2.33) | 1.18 (0.96,1.45) | - | 1.04 (0.79,1.38) | 1.27 (0.98,1.65) |
| 3.92 (1.74,8.84) | 3.01 (1.48,6.14) | 2.98 (1.47,6.07) | 2.98 (1.46,6.07) | 2.82 (1.39,5.74) | 2.74 (1.34,5.58) | 2.72 (1.33,5.55) | 2.59 (1.25,5.35) | 2.46 (1.21,5.00) | 2.34 (1.13,4.83) | 2.24 (1.10,4.56) | 1.69 (0.46,6.26) | 2.10 (1.01,4.35) | 1.77 (0.87,3.59) | 1.07 (0.51,2.23) | 0.99 (0.36,2.71) | NETA | 0.84 (0.53,1.33) | - | 0.74 (0.47,1.17) | 0.90 (0.59,1.38) |
| 5.09 (2.28,11.37) | 3.91 (1.94,7.89) | 3.87 (1.92,7.80) | 3.86 (1.91,7.80) | 3.66 (1.82,7.37) | 3.55 (1.76,7.17) | 3.53 (1.75,7.13) | 3.20 (1.64,6.88) | 3.03 (1.59,6.43) | 2.90 (1.48,6.21) | 2.90 (1.44,5.85) | 2.16 (0.59,8.08) | 2.72 (1.32,5.59) | 2.29 (1.14,4.61) | 1.38 (0.67,2.87) | 1.28 (0.95,1.73) | 1.30 (0.49,3.47) | MTX | - | 0.89 (0.73,1.07) | 1.08 (0.91,1.27) |
| 9.78 (1.17,81.85) | 7.51 (0.93,60.61) | 7.43 (0.92,59.96) | 7.42 (0.92,59.89) | 7.04 (0.87,56.76) | 6.82 (0.85,55.09) | 6.77 (0.84,54.71) | 6.45 (0.80,52.35) | 6.14 (0.76,49.49) | 5.82 (0.72,47.24) | 5.57 (0.69,44.98) | 4.21 (0.40,44.58) | 5.23 (0.64,42.46) | 4.40 (0.55,35.49) | 2.66 (0.33,21.65) | 2.46 (0.27,22.37) | 2.49 (0.28,22.47) | 1.92 (0.21,17.27) | ACI | - | - |
| 7.44 (4.48,12.36) | 5.71 (4.10,7.79) | 5.65 (4.07,7.79) | 5.64 (4.08,7.80) | 5.35 (3.90,7.35) | 5.19 (3.75,7.18) | 5.15 (3.72,7.15) | 4.91 (3.45,6.99) | 4.67 (3.41,6.40) | 4.43 (3.11,6.31) | 4.24 (3.07,5.85) | 3.20 (1.02,10.07) | 3.98 (2.77,5.71) | 3.35 (2.43,4.60) | 2.02 (1.38,2.96) | 1.87 (0.90,3.92) | 1.90 (0.89,4.06) | 1.46 (0.72,2.95) | 0.76 (0.09,6.25) | FUM | 1.22 (1.03,1.44) |
| 18.05 (11.96,27.23) | 13.86 (12.19,15.76) | 13.72 (12.19,15.44) | 13.70 (12.08,15.53) | 12.99 (11.67,14.46) | 12.60 (11.10,14.29) | 12.51 (11.10,14.29) | 11.91 (10.95,14.29) | 11.33 (9.86,14.40) | 10.75 (10.22,12.56) | 10.29 (8.90,12.99) | 7.77 (9.12,11.61) | 9.65 (2.57,23.49) | 8.12 (7.87,11.83) | 4.90 (7.26,9.08) | 4.55 (3.87,6.21) | 4.60 (2.20,9.37) | 3.55 (2.28,9.27) | 1.85 (1.78,7.07) | 2.43 (0.23,14.85) | PBO |

PASI 75

Tabela 6.
Metaanaliza wyników dla skuteczności leczenia indukcyjnego wg PASI 90 oraz poważnych zdarzeń niepożądanych

| | | Serious adverse events | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|--|--|
| Number of participants (studies) | 1693 (6) | 1730 (4) | 5775 (7) | 2930 (8) | 8459 (20) | 313 (1) | 4579 (5) | 4467 (7) | 11342 (16) | 2217 (3) | 267 (1) | 5440 (11) | 1323 (5) | 8464 (14) | 327 (1) | 120 (1) | 2676 (7) | 213 (1) | 1130 (2) | - | | |
| 1693 (6) | IFX 2.26 (0.81,6.33) | 1.30 (0.57,2.97) | 1.62 (0.69,3.76) | 1.11 (0.50,2.45) | 0.95 (0.16,5.50) | 1.14 (0.47,2.79) | 1.31 (0.58,2.95) | 1.22 (0.55,2.71) | 1.49 (0.52,4.28) | 1.94 (0.18,20.45) | 1.17 (0.51,2.67) | 1.69 (0.57,5.01) | 1.48 (0.66,3.33) | 0.21 (0.01,4.01) | 14.82 (1.5,143.4) | 1.38 (0.56,3.44) | 1.49 (0.66,3.93) | 1.35 (0.45,4.07) | 1.18 (0.57,2.43) | 19 per 1000 | | |
| 2473 (5) | 1.66 (0.68,4.03) | BIME 0.58 (0.25,1.31) | 0.72 (0.31,1.63) | 0.49 (0.23,1.07) | 0.42 (0.07,2.44) | 0.51 (0.21,1.22) | 0.58 (0.26,1.29) | 0.54 (0.25,1.15) | 0.65 (0.23,1.91) | 0.86 (0.08,9.07) | 0.52 (0.24,1.11) | 0.75 (0.25,2.23) | 0.66 (0.29,1.49) | 0.09 (0.00,1.78) | 6.56 (0.68,83.61) | 0.61 (0.24,1.53) | 0.66 (0.03,17.25) | 0.60 (0.20,1.81) | 0.52 (0.25,1.09) | 3 per 1000 | | |
| 5775 (7) | 1.66 (0.68,4.03) | 1.00 (0.91,1.11) | IXE 1.24 (0.70,2.20) | 0.85 (0.53,1.36) | 0.73 (0.14,3.79) | 0.88 (0.46,1.69) | 1.00 (0.64,1.58) | 0.94 (0.58,1.53) | 1.14 (0.49,2.67) | 1.49 (0.15,14.54) | 0.90 (0.53,1.54) | 1.30 (0.52,3.21) | 1.14 (0.71,1.82) | 0.16 (0.01,2.90) | 11.39 (1.3,101.6) | 1.06 (0.54,2.10) | 1.14 (0.05,26.29) | 1.04 (0.41,2.62) | 0.91 (0.61,1.36) | 16 per 1000 | | |
| 2930 (8) | 1.75 (0.72,4.24) | 1.05 (0.95,1.17) | 1.05 (0.94,1.18) | RISAN 0.69 (0.42,1.11) | 0.59 (0.11,3.07) | 0.71 (0.37,1.37) | 0.81 (0.47,1.38) | 0.76 (0.48,1.29) | 0.92 (0.38,2.24) | 1.20 (0.12,11.78) | 0.72 (0.43,1.21) | 1.04 (0.41,2.63) | 0.92 (0.52,1.62) | 0.13 (0.01,2.34) | 9.17 (1.02,82.36) | 0.86 (0.42,1.73) | 0.92 (0.04,22.88) | 0.84 (0.33,2.14) | 0.73 (0.47,1.13) | 10 per 1000 | | |
| 9202 (21) | 1.91 (0.79,4.63) | 1.15 (1.06,1.23) | 1.15 (1.06,1.25) | 1.09 (1.00,1.20) | SECU 0.86 (0.17,4.31) | 1.03 (0.57,1.86) | 1.18 (0.82,1.69) | 1.10 (0.75,1.61) | 1.34 (0.58,3.09) | 1.75 (0.18,16.83) | 1.06 (0.66,1.69) | 1.52 (0.63,3.65) | 1.34 (0.83,2.15) | 0.19 (0.01,3.36) | 13.35 (1.5,117.6) | 1.25 (0.66,2.36) | 1.34 (0.05,32.88) | 1.22 (0.50,2.98) | 1.06 (0.77,1.47) | 19 per 1000 | | |
| 313 (1) | 1.96 (0.79,4.89) | 1.18 (0.93,1.50) | 1.18 (0.93,1.50) | 1.12 (0.88,1.43) | 1.03 (0.82,1.29) | SONELO 1.20 (0.22,6.46) | 1.37 (0.27,7.06) | 1.29 (0.25,6.56) | 1.56 (0.26,9.27) | 2.04 (0.13,32.09) | 1.23 (0.24,6.40) | 1.78 (0.36,10.71) | 1.56 (0.30,8.09) | 0.22 (0.01,5.85) | 15.61 (1.1,227.9) | 1.46 (0.27,7.93) | 1.57 (0.04,55.24) | 1.42 (0.23,8.64) | 1.24 (0.25,6.16) | 26 per 1000 | | |
| 4579 (5) | 2.08 (0.86,5.07) | 1.26 (1.12,1.41) | 1.25 (1.11,1.42) | 1.19 (1.05,1.36) | 1.09 (0.98,1.21) | 1.06 (0.83,1.36) | BRODA 1.14 (0.51,2.14) | 1.07 (0.61,1.87) | 1.30 (0.51,3.30) | 1.70 (0.17,16.90) | 1.02 (0.54,1.95) | 1.48 (0.56,3.87) | 1.30 (0.68,2.46) | 0.18 (0.01,3.35) | 12.95 (1.4,118.3) | 1.21 (0.57,2.58) | 1.30 (0.05,32.69) | 1.18 (0.44,3.14) | 1.03 (0.62,1.73) | 18 per 1000 | | |
| 4467 (7) | 2.08 (0.86,5.05) | 1.26 (1.16,1.36) | 1.25 (1.16,1.35) | 1.19 (1.08,1.32) | 1.09 (1.02,1.16) | 1.06 (0.84,1.34) | 1.00 (0.89,1.12) | GUSEL 0.94 (0.59,1.48) | 1.14 (0.48,2.68) | 1.49 (0.15,14.44) | 0.90 (0.56,1.44) | 1.29 (0.53,3.18) | 1.14 (0.68,1.89) | 0.16 (0.01,2.88) | 11.36 (1.3,101.0) | 1.06 (0.54,2.07) | 1.14 (0.05,28.14) | 1.03 (0.41,2.59) | 0.90 (0.62,1.33) | 17 per 1000 | | |
| 11063 (16) | 2.66 (1.09,6.44) | 1.60 (1.46,1.73) | 1.60 (1.46,1.74) | 1.52 (1.38,1.67) | 1.39 (1.31,1.47) | 1.35 (1.07,1.71) | 1.28 (1.17,1.39) | USK 1.22 (1.18,1.38) | 1.59 (0.53,2.82) | 1.59 (0.16,15.33) | 0.95 (0.59,1.56) | 1.38 (0.57,3.33) | 1.21 (0.75,1.96) | 0.17 (0.01,3.06) | 12.14 (1.4,107.1) | 1.13 (0.59,2.16) | 1.22 (0.05,29.92) | 1.11 (0.45,2.72) | 0.97 (0.69,1.36) | 15 per 1000 | | |
| 2217 (3) | 2.70 (1.09,6.73) | 1.63 (1.26,2.10) | 1.63 (1.27,2.08) | 1.55 (1.19,2.01) | 1.41 (1.10,1.81) | 1.38 (0.98,1.93) | 1.30 (1.00,1.69) | 1.30 (1.01,1.67) | 1.02 (0.79,1.31) | TILDRA 1.31 (0.12,14.02) | 0.79 (0.33,1.89) | 1.14 (0.37,3.50) | 1.00 (0.46,2.18) | 0.14 (0.01,2.74) | 9.98 (1.01,98.41) | 0.93 (0.36,2.41) | 1.00 (0.04,26.56) | 0.91 (0.29,2.85) | 0.80 (0.36,1.74) | 14 per 1000 | | |
| 267 (1) | 3.59 (0.42,30.37) | 2.16 (0.31,15.30) | 2.16 (0.31,15.26) | 2.06 (0.29,14.54) | 1.88 (0.27,13.26) | 1.83 (0.26,13.10) | 1.72 (0.24,12.19) | 1.35 (0.24,12.18) | 1.33 (0.19,9.55) | DEUCRAVA 0.60 (0.19,9.50) | 0.87 (0.06,5.87) | 0.76 (0.08,9.43) | 0.76 (0.08,7.42) | 0.11 (0.00,4.08) | 7.63 (0.3,170.4) | 0.71 (0.07,7.17) | 0.77 (0.02,37.57) | 0.70 (0.06,7.59) | 0.61 (0.06,5.71) | 10 per 1000 | | |
| 5376 (10) | 2.89 (1.19,7.03) | 1.75 (1.59,1.91) | 1.74 (1.57,1.93) | 1.66 (1.50,1.83) | 1.51 (1.39,1.65) | 1.48 (1.16,1.88) | 1.39 (1.22,1.58) | 1.39 (1.29,1.50) | 1.09 (0.99,1.20) | 1.07 (0.83,1.38) | 0.81 (0.11,5.70) | ADA 1.44 (0.58,3.56) | 1.26 (0.73,2.18) | 0.18 (0.01,3.21) | 12.65 (1.4,112.7) | 1.18 (0.60,2.33) | 1.27 (0.05,31.39) | 1.15 (0.46,2.90) | 1.01 (0.68,1.50) | 17 per 1000 | | |
| 1323 (5) | 3.77 (1.50,9.53) | 2.28 (1.69,3.07) | 2.27 (1.69,3.05) | 2.16 (1.59,2.93) | 1.98 (1.47,2.65) | 1.93 (1.33,2.79) | 1.81 (1.33,2.47) | 1.81 (1.35,2.44) | 1.42 (1.06,1.91) | 1.40 (0.98,1.99) | 1.05 (0.15,7.57) | 1.30 (0.96,1.77) | CERTO 0.88 (0.36,2.14) | 0.12 (0.01,2.43) | 8.78 (0.88,87.57) | 0.82 (0.31,2.19) | 0.88 (0.03,23.55) | 0.80 (0.25,2.56) | 0.70 (0.31,1.58) | 13 per 1000 | | |
| 9759 (16) | 4.71 (1.94,11.44) | 2.84 (2.50,3.22) | 2.83 (2.54,3.16) | 2.70 (2.35,3.10) | 2.47 (2.20,2.76) | 2.40 (1.87,3.10) | 2.26 (1.96,2.61) | 2.26 (2.01,2.54) | 1.77 (1.58,1.99) | 1.74 (1.39,2.18) | 1.31 (0.19,9.29) | 1.63 (1.43,1.86) | 1.25 (0.95,1.65) | ETA 0.14 (0.01,2.54) | 10.00 (1.12,89.10) | 0.93 (0.45,1.86) | 1.00 (0.04,24.82) | 0.91 (0.36,2.29) | 0.80 (0.54,1.18) | 15 per 1000 | | |
| 172 (2) | 7.13 (1.08,47.09) | 4.30 (0.80,23.11) | 4.29 (0.80,23.05) | 4.08 (0.76,21.96) | 3.73 (0.69,20.03) | 3.64 (0.57,19.82) | 3.42 (0.64,18.42) | 3.42 (0.54,18.39) | 2.68 (0.50,14.42) | 2.64 (0.48,14.37) | 1.99 (0.15,25.89) | 2.46 (0.46,13.24) | 1.89 (0.34,10.37) | 1.51 (0.28,8.14) | CICLO 71.47 (2.0,2585.3) | 6.68 (0.4,124.4) | 7.17 (0.1,512.0) | 6.51 (0.3,129.5) | 5.69 (0.3,100.6) | 25 per 1000 | | |
| 388 (5) | 7.20 (1.17,44.37) | 4.34 (0.87,21.58) | 4.33 (0.87,21.53) | 4.12 (0.83,20.51) | 3.77 (0.76,18.71) | 3.67 (0.73,18.53) | 3.46 (0.69,17.21) | 3.46 (0.70,17.18) | 2.71 (0.55,13.47) | 2.65 (0.53,13.43) | 2.01 (0.16,24.86) | 2.49 (0.50,12.37) | 1.91 (0.38,9.70) | 1.53 (0.31,7.60) | 1.01 (0.61,1.68) | MTX 0.09 (0.01,0.86) | 0.10 (0.00,4.68) | 0.09 (0.01,0.91) | 0.08 (0.01,0.68) | 7 per 1000 | | |
| 2113 (5) | 6.53 (2.34,18.19) | 3.94 (2.29,6.77) | 3.93 (2.29,6.74) | 3.74 (2.17,6.45) | 3.42 (1.99,5.86) | 3.33 (1.86,5.98) | 3.14 (1.83,5.41) | 3.14 (1.83,5.38) | 2.46 (1.43,4.22) | 2.42 (1.45,4.31) | 1.82 (0.24,13.73) | 2.26 (1.31,3.88) | 1.73 (0.95,3.15) | 1.39 (0.81,2.37) | 0.92 (0.17,4.88) | 0.91 (0.17,4.88) | APRE 1.07 (0.04,27.19) | 0.98 (0.36,2.65) | 0.85 (0.49,1.48) | 15 per 1000 | | |
| 333 (2) | 11.18 (3.47,35.99) | 6.74 (3.04,14.92) | 6.72 (3.04,14.89) | 6.40 (2.89,14.19) | 5.85 (2.65,12.93) | 5.70 (2.50,13.00) | 5.37 (2.42,11.91) | 5.37 (2.43,11.87) | 4.21 (1.99,9.31) | 4.13 (1.81,9.43) | 3.11 (0.38,25.35) | 3.86 (1.74,8.55) | 2.96 (1.28,6.85) | 2.37 (1.07,5.26) | 1.57 (0.25,9.91) | 1.55 (0.26,9.14) | 1.71 (0.67,4.40) | NETA 0.91 (0.03,24.40) | 0.79 (0.03,19.17) | 26 per 1000 | | |
| 764 (2) | 11.52 (3.58,37.11) | 6.95 (3.14,15.39) | 6.93 (3.13,15.35) | 6.03 (2.98,14.63) | 5.88 (2.73,13.33) | 5.88 (2.58,13.40) | 5.53 (2.49,12.28) | 5.53 (2.50,12.24) | 4.34 (1.96,9.59) | 4.25 (1.87,9.72) | 3.21 (0.39,26.13) | 3.98 (1.80,8.82) | 3.05 (1.37,7.07) | 2.45 (0.16,5.42) | 1.62 (0.30,8.80) | 1.60 (0.69,4.54) | 1.76 (0.34,3.09) | FUM 1.03 (0.34,3.09) | 0.87 (0.38,2.01) | 17 per 1000 | | |
| 50.19 (20.9,120.5) | 30.27 (25.5,36.0) | 30.19 (25.4,35.9) | 28.75 (24.0,34.4) | 26.26 (22.3,31.0) | 25.60 (19.4,33.9) | 24.10 (20.1,29.0) | 24.11 (20.4,28.5) | 18.90 (16.0,22.3) | 18.57 (14.0,24.6) | 13.99 (1.99,98.10) | 17.35 (14.6,20.6) | 13.30 (9.65,18.32) | 10.65 (8.89,12.77) | 7.04 (1.32,37.50) | 6.97 (1.42,34.34) | 7.69 (4.48,13.18) | 4.49 (2.07,9.76) | 4.36 (2.01,9.46) | PBO | 25 per 1000 | | |
| 443 per 1000 | 880 per 1000 | 422 per 1000 | 415 per 1000 | 360 per 1000 | 210 per 1000 | 329 per 1000 | 388 per 1000 | 258 per 1000 | 256 per 1000 | 210 per 1000 | 267 per 1000 | 182 per 1000 | 146 per 1000 | 148 per 1000 | 147 per 1000 | 110 per 1000 | 123 per 1000 | 55 per 1000 | 35 per 1000 | Anticipated absolute effects | | |

PASI 90

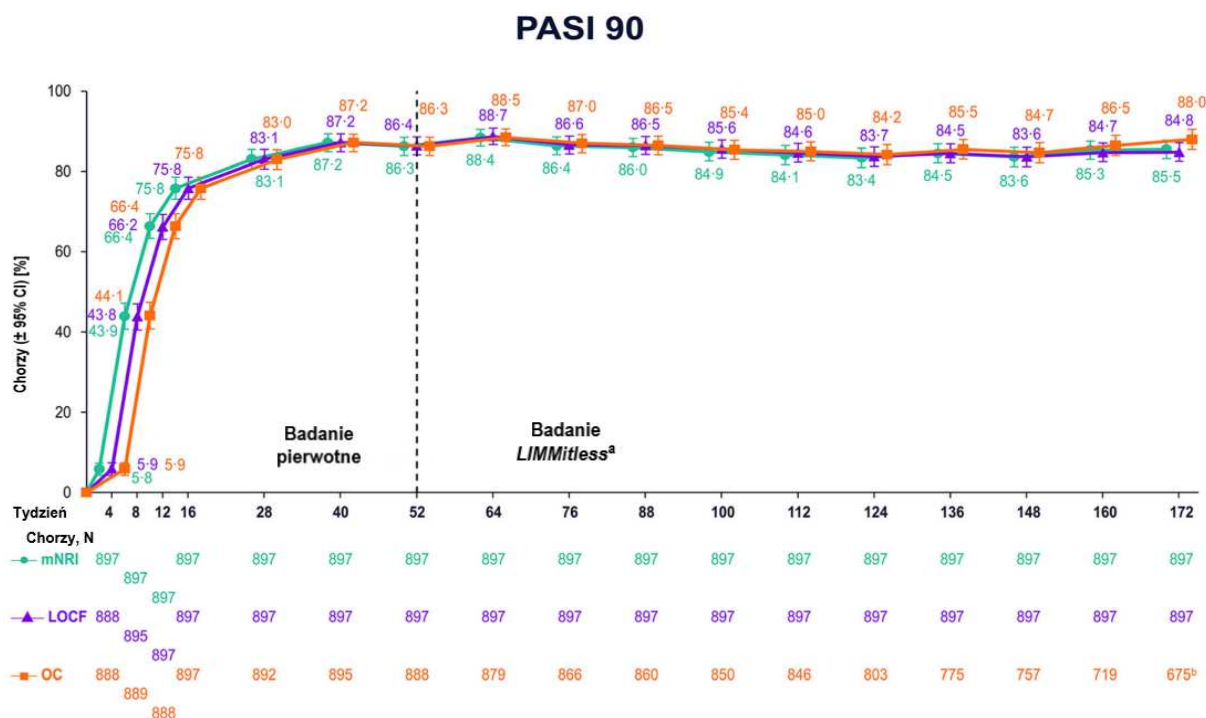
Chorzy, u których uzyskano wartość PASI ≥ 75 (tj. chorzy w stanach PASI 75-89, PASI 90-99 oraz PASI 100) w 16 tygodniu leczenia, przechodzą do okresu leczenia podtrzymującego. W publikacji Armstrong 2022 przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla punktów PASI 75, PASI 90, PASI 100 z okresu 48-52 tygodnia. (w modelu przyjęto te wyniki dla 52. tygodnia). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Odpowiedzi PASI 75/90/100 z badania Armstrong 2022

| Interwencja | Mediana, % (95% CrI) | | |
|--------------|----------------------|----------------|----------------|
| | PASI 75 | PASI 90 | PASI 100 |
| Risankizumab | 92,90% | 84,90% | 65,40% |
| | (90,5%, 94,9%) | (80,9%, 88,3%) | (59,4%, 71,0%) |
| Guselkumab | 88,20% | 77,30% | 54,40% |
| | (84,3%, 91,4%) | (71,6%, 82,3%) | (47,4%, 61,4%) |
| Ixekizumab | 84,60% | 72,00% | 47,80% |
| | (77,6%, 90,0%) | (62,6%, 80,0%) | (37,5%, 58,1%) |
| Secukinumab | 80,40% | 66,20% | 41,30% |
| | (77,2%, 83,3%) | (62,2%, 70,1%) | (37,1%, 45,7%) |
| Ustekinumab | 71,40% | 55,10% | 30,50% |
| | (69,3%, 73,4%) | (52,9%, 57,2%) | (28,4%, 32,7%) |
| Adalimumab | 67,70% | 50,80% | 26,90% |
| | (58,4%, 75,9%) | (41,2%, 60,4%) | (19,4%, 35,5%) |
| Etanercept | 54,70% | 37,40% | 16,90% |
| | (46,6%, 62,6%) | (30,1%, 45,3%) | (12,3%, 22,5%) |

Następnie zgodnie z wnioskami z publikacji LiMMitless, że odsetek chorych, którzy uzyskali PASI 90/100 w czasie 172 tyg. badania LiMMitless był w dużej mierze stały oraz, że analiza średniej procentowej poprawy wyniku uzyskanego przez chorych w skali PASI wskazuje na utrzymywanie się wysokich wyników skuteczności ryzankizumabu w czasie do 172 tygodnia obserwacji chorych przyjęto założenie, że chorzy utrzymują odpowiedź na leczenie zatem nie doświadczają stałego ryzyka przerwania danej terapii (dyskontynuacji).

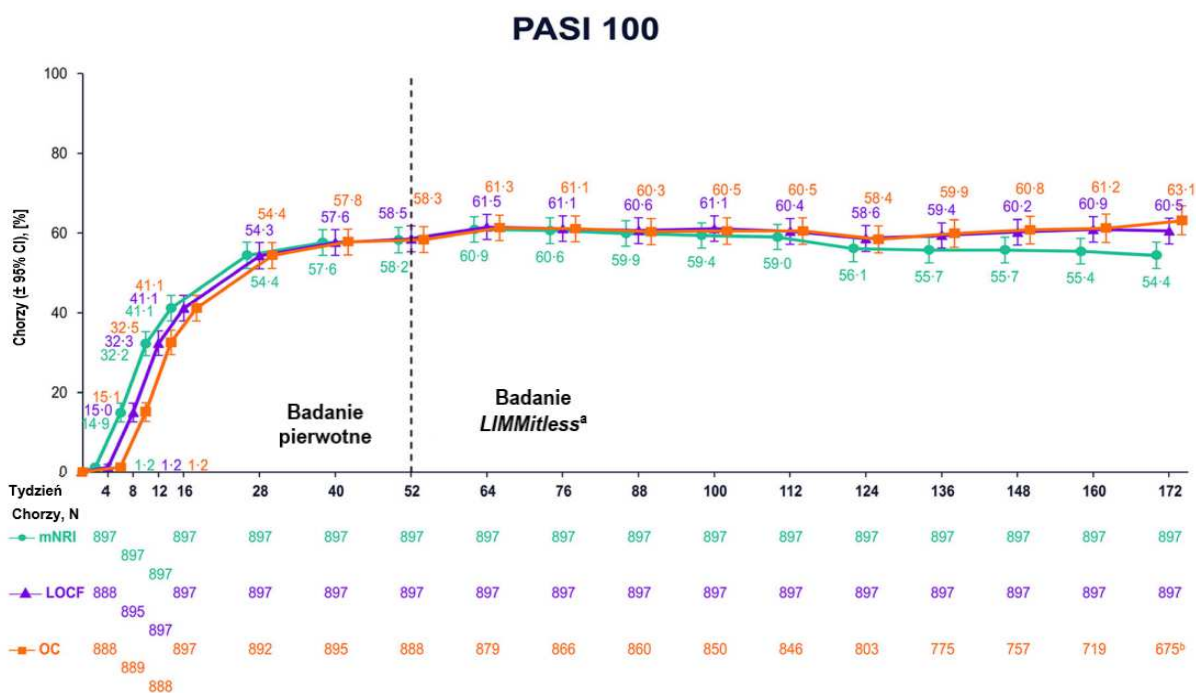
Rysunek 2.
Częstość występowania $\geq 90\%$ poprawy według wskaźnika PASI



^a ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania LIMMitless przed 52 tygodniem

^b 675 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 47 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

Rysunek 3.
Częstość występowania 100% poprawy według wskaźnika PASI



^a ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania LIMMitless przed 52 tygodniem

^b 675 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 47 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

Rysunek 4.
Średnia procentowa poprawa wyniku w skali PASI w czasie 172 tyg. badania LIMMitless

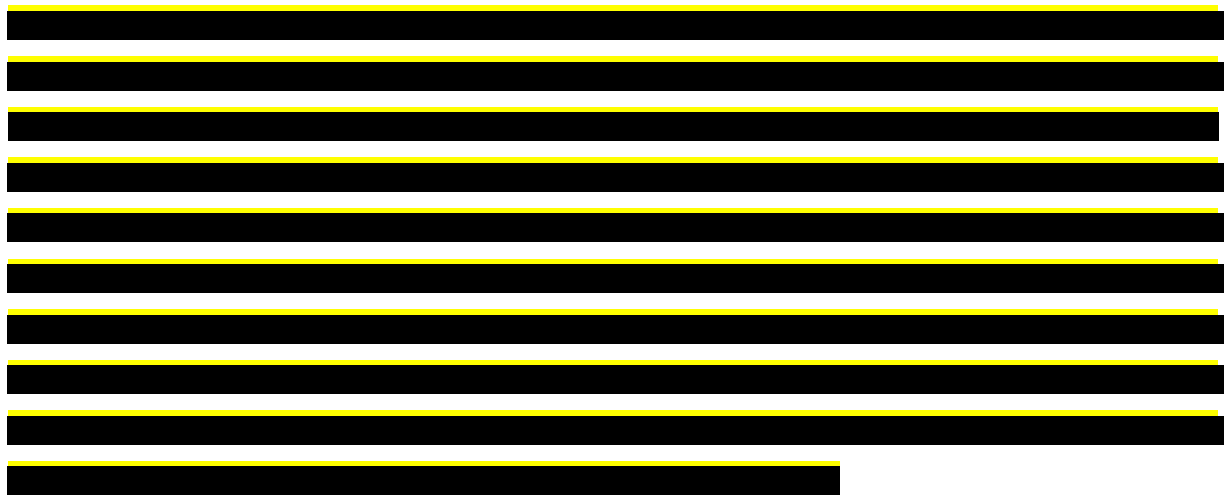
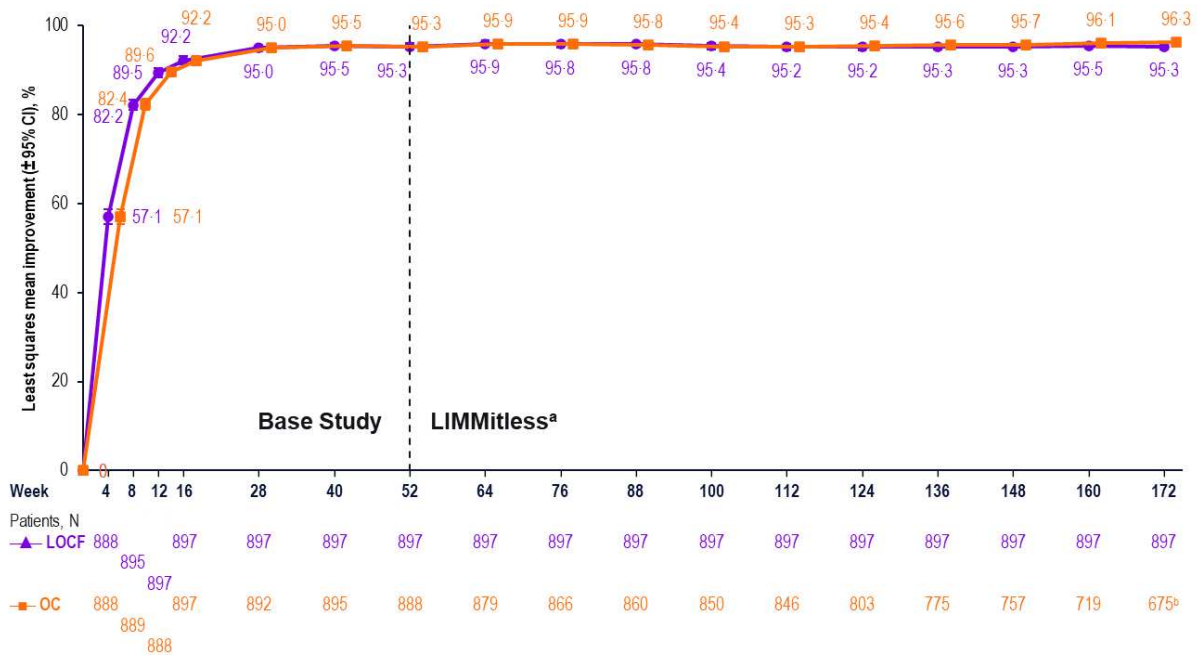


Tabela 8.

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.

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. 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 16.1.5. Struktura modelu wymagała przypisania użyteczności poszczególnym stanom wymienionym w rozdziale 6.1.

W wariacie podstawowym analizy przyjęto zestaw użyteczności dla poszczególnych stanów modelu oszacowany na podstawie *NICE Sekukinumab*.

W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie użyteczności uwzględnionych w analizach ocenianych przez NICE [*NICE Iksekizumab*]. 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 9.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu

6.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 52-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 52 tygodnie) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniach klinicznych średnia ważona wieku wyniosła ok. 47 lat (przyjęta w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu), co przy możliwościach technicznych modelu oraz dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział

wiekowy do 100. roku życia) [*dane GUS – tablice trwania życia*] pozwala na wykonanie oszacowań w 52-letnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

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 sytuacja, 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 (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne 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.

6.5. 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 teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

7. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej), monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekami biologicznymi oraz koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie obowiązującego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* oraz odpowiednich *Zarządzeń Prezesa NFZ, Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* oraz *Statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów*.

7.1. Koszt leków biologicznych

7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku.

RYZANKIZUMAB (RYZ)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Skyrizi®* określono, że w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, ryzankizumab podawany jest podskórnie w dawce 150 mg w tygodniach 0. oraz 4., a następnie co 12 tygodni.

GUSELKUMAB (GUS)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tremfya®* określono, że w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, guselkumab podawany jest podskórnie w dawce 100 mg w tygodniach 0. oraz 4., a następnie co 8 tygodni..

ADALIMUMAB (ADA)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Amgevita®* określono, że w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zalecana dawka adalimumabu wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

INFLIKSYMAB (INF)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* określono, że w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego infliksymab podawany jest w dawce 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.

.USTEKINUMAB (UST)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Stelara®* określono, że w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ustekinumab

podawany jest w dawce początkowej wynoszącej 45 mg lub 90 mg (u pacjentów powyżej 100 kg mc.) podanej w podskórnym wstrzyknięciu, następnie w dawce 45 mg lub 90 mg po 4 tygodniach, a potem w ten samej dawce co 12 tygodni. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ustekinumab* stosowany jest w podanych dawkach w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim.

SEKUKINUMAB (SEK)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®* określono, że w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego sekukinumab podawany jest w dawce wynoszącej 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0., 1., 2., 3. i 4. a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej sekukinumab* stosowany jest w podanych dawkach w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim.

CERTOLIZUMAB (CER)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cimzia®* określono, że w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego certolizumab jest podawany w dawce 400 mg w tygodniach 0, 2 oraz 4 dawka jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 200 mg. Następnie jest podawana dawka podtrzymująca wynosząca 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg co 2 tygodnie. u pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi.

ETANERCEPT (ETA)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Enbrel®* określono, że w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego etanercept podawany jest w dawce wynoszącej 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

IXEKIZUMAB (IXE)

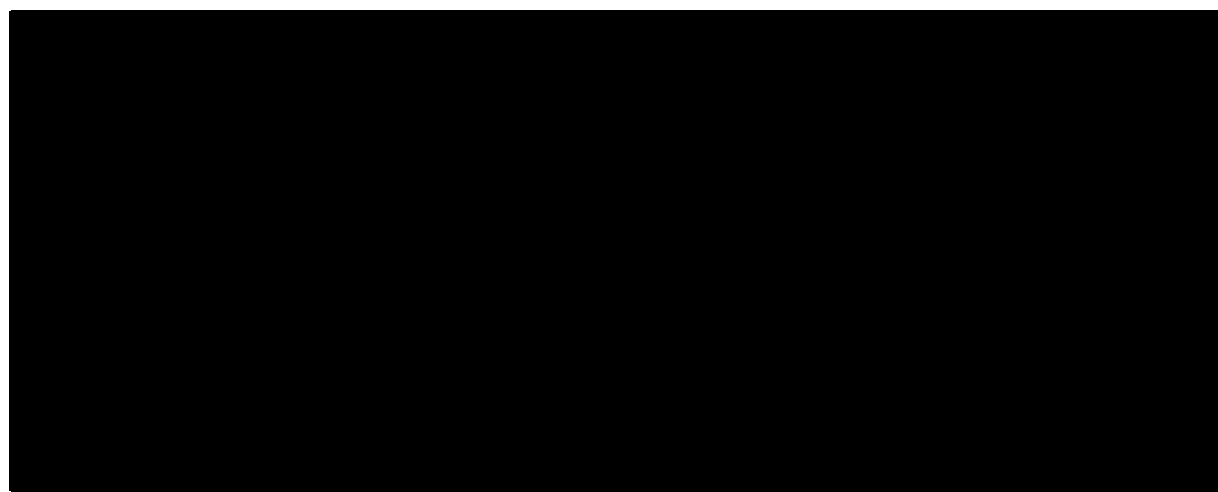
Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Taltz®* określono, że w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego ,ixekizumab podawany jest w dawce wynoszącej 160 mg w tygodniu 0 dawka jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 80 mg. Następnie 80 mg w tygodniach 2, 4, 6, 8, 10 , 12 a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

TYLDRAKIZUMAB (TIL)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ilumetri®* określono, że w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego ,tyldrakizumab podawany jest w dawce wynoszącej 100 mg w tygodniach 0 oraz 4., a następnie co 12 tygodni.

Tabela 10.

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

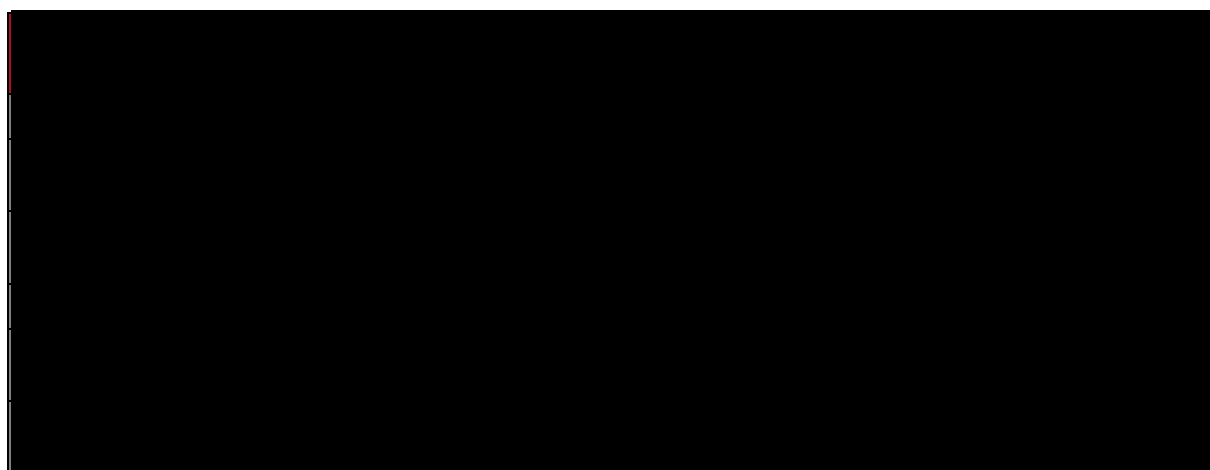


7.1.2. Ceny leków

RYZANKIZUMAB



Tabela 11.
Ceny leku Skyrizi® uwzględnione w modelu (PLN)



INNE LEKI BIOLOGICZNE

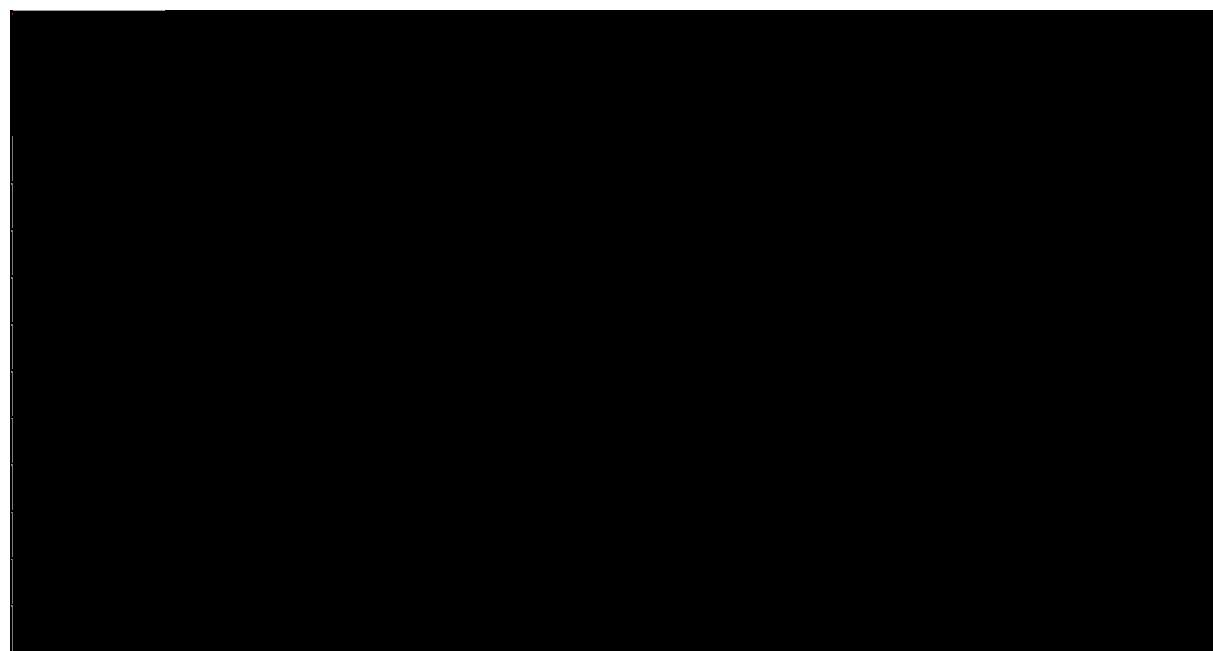
Komparatory są finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie.

W analizie podstawowej uwzględniono ceny leków biologicznych oszacowane na podstawie *Komunikatu DGL* dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. W komunikacie przedstawiono średnio koszt rozliczenia 1 mg substancji adalimumab, etanercept i infliksymab. W przypadku pozostałych komparatorów (które nie zostały umieszczone w powyższym komunikacie DGL) oszacowano na podstawie danych przetargowych.

Tabela 12.
Ceny leków uwzględnione w analizie

| Substancja | Szacowany koszt NFZ za mg (PLN) | Źródło |
|------------|---------------------------------|---|
| ADA | 3,75 | Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programie lekowych i chemioterapii |
| ETA | 3,96 | |
| INF | 2,78 | |
| UST | 149,75 | Na podstawie danych przetargowych |
| SEK | 10,37 | |
| CER | 4,43 | |
| IXE | 29,69 | |
| TIL | 70,44 | |
| GUS | 66,36 | |

Tabela 13.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego w 28-dniowym cyklu

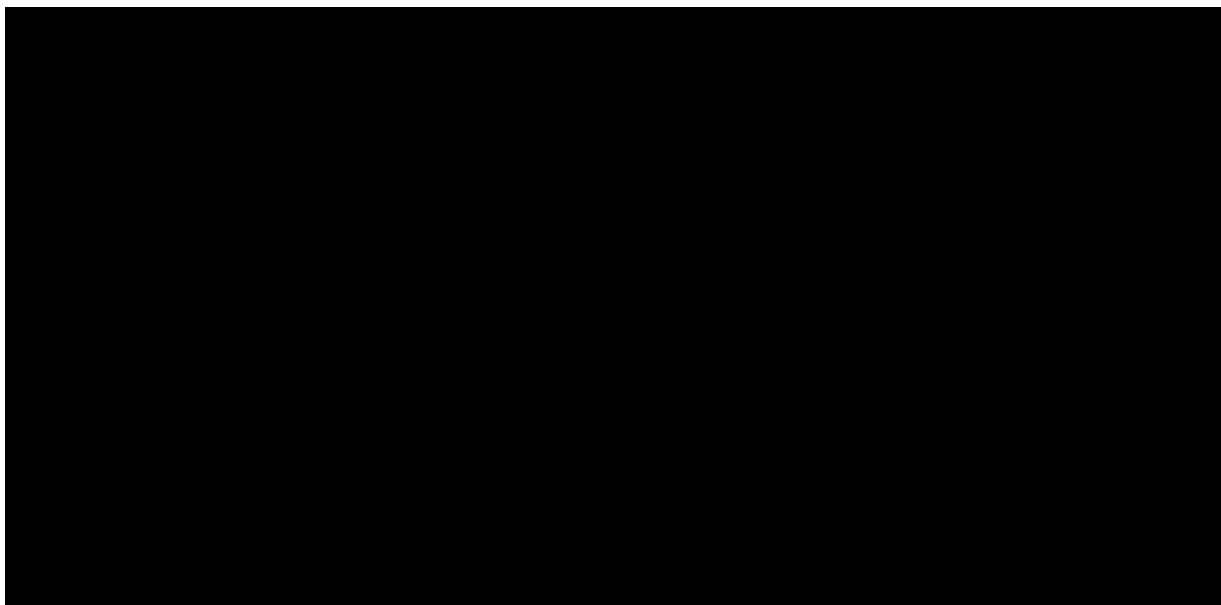


7.2. Koszt podania leków biologicznych

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

Tabela 14.

Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach



*Pierwsza dawka to 2x40 mg (wpisana jako 2)

Zgodnie z *Zarządzeniem* infuzję dożylną w ramach leczenia w programie lekowym wykonuje się w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, koszt tego świadczenia w programie leczenia łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej wynosi 486,72 PLN⁶. Koszt ten przypisano do terapii infliksymabem, który zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego powinien być podawany w infuzji dożylny trwającej 2 godziny, po której należy obserwować pacjentów przez 1-2 godziny.

W analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie leku podskórnego (czyli dla leków GUS, ADA, ETA, UST, RYZ, CER, TIL, IXE oraz SEK) w czasie indukcji terapii⁷ odbywa się w ramach *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 108,16 PLN⁸ zgodnie z *Zarządzeniem*. Każde kolejne podanie pacjent wykonuje

⁶ Dla świadczeń w programie lekowym wartość punktowa świadczeń równa jest ich kosztowi - koszt 1 pkt wynosi 1 PLN.

⁷ Dotyczy każdego pierwszego podania w pierwszym cyklu indukcji, czyli także w kolejnej linii leczenia

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

samodzielnie w warunkach domowych, natomiast przyjęto, że chorzy w trakcie podtrzymania leczenia będą odbywać wizyty raz na 4 cykle (4-tygodniowe) w celu otrzymania leków. W analizie wrażliwości założono, że każde podanie podskórne leku odbywa się w ramach wymienionego wyżej kosztu.

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

Tabela 15.
Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)



7.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w badaniu UltIMMA-1, UltIMMA-2 i LIMMitless przedstawione w *Analizie klinicznej*. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w tygodniach 16-52 wyznaczono jako średnią z badań UltIMMA-1, UltIMMA-2, natomiast częstość występowania działań niepożądanych w tygodniach >52 przyjęto z badania LIMMitless. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Założono, że zdarzenia niepożądane będą leczone w ramach hospitalizacji i do każdego z nich przypisano koszt grupy JGP, w ramach której jego leczenie może być rozliczone. Grupy JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

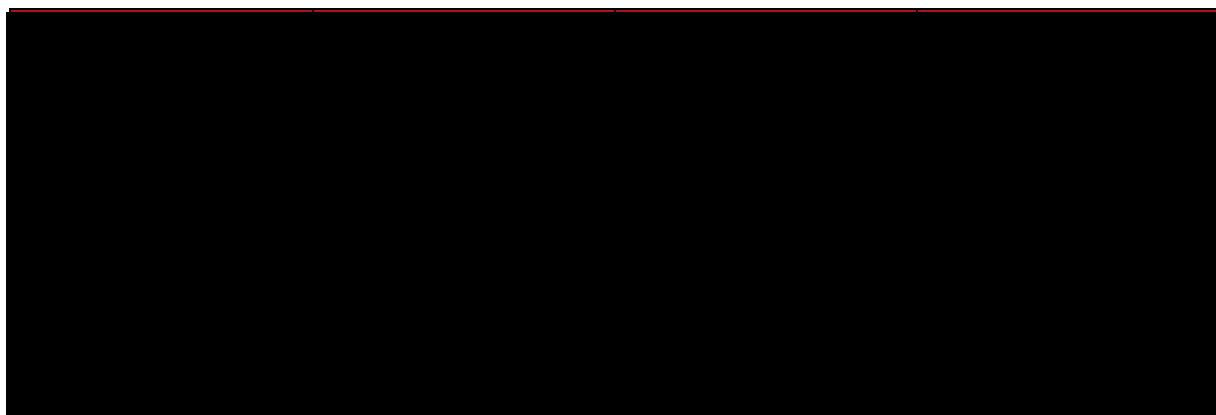
Tabela 17.
Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych (PLN)

| Zdarzenia niepożądane | Zdarzenia niepożądane | Kod JGP | Koszt (PLN) |
|------------------------------------|-------------------------------|--|-------------|
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | Zapalenie gardła | C57-Inne choroby gardła, uszu i nosa, C56 - Poważne choroby gardła, uszu i nosa | 1 903,00 |
| | Zapalenie ucha środkowego | | |
| | Zapalenie zatok przynosowych | | |
| | Zapalenie nagłośni i krtani | | |
| | Zapalenie migdałków | | |
| Zapalenie nosogardzieli | Ostre zapalenie nosa i gardła | C56 - Poważne choroby gardła, uszu i nosa | 2 507,00 |

| Zdarzenia niepożądane | Zdarzenia niepożądane | Kod JGP | Koszt (PLN) |
|-----------------------|------------------------------------|---------|-------------|
| | Ostre zapalenie zatok przynosowych | | |
| | Ostre zapalenie gardła | | |

W modelu uwzględniono dwa koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: w okresie początkowym (do 52 tyg.) oraz późnym (od 52 tyg.). W odróżnieniu od sposobu ryzyka, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ponieważ uznano, że każde takie zdarzenie musi zostać wyleczone. W tabeli poniżej przedstawiono przeciętny koszt leczenia działań niepożądanych. Cały koszt jest ponoszony w momencie wystąpienia działań niepożądanych. Koszt w ramieniu komparatorów oszacowano na podstawie wyników metaanalizy *Sbidian 2022*.

Tabela 18.
Średni koszt zdarzeń niepożądanych



7.4. Koszt monitorowania i diagnostyki dla terapii lekami biologicznymi

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

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

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

| Świadczenie | Wycena punktowa | Wartość punktu ⁹ | Roczny koszt świadczenia (PLN) | Koszt na cykl (28 dni) (PLN) |
|--|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej | 778,75 | 1,00 | 778,75 | 59,70 |

Do kosztu monitorowania i diagnostyki w trakcie trwania indukcji terapii z wykorzystaniem wszystkich uwzględnianych w analizie terapii biologicznych zaliczono także świadczenie *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* na podstawie załącznika nr 1 *Zarządzenia Prezesa NFZ*, które rozliczane jest w pierwszym cyklu leczenia chorych, z tego względu uznano ten koszt za nieróżniący między terapiami i nie jest on ostatecznie naliczany w modelu ekonomicznym.

Tabela 20.
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego

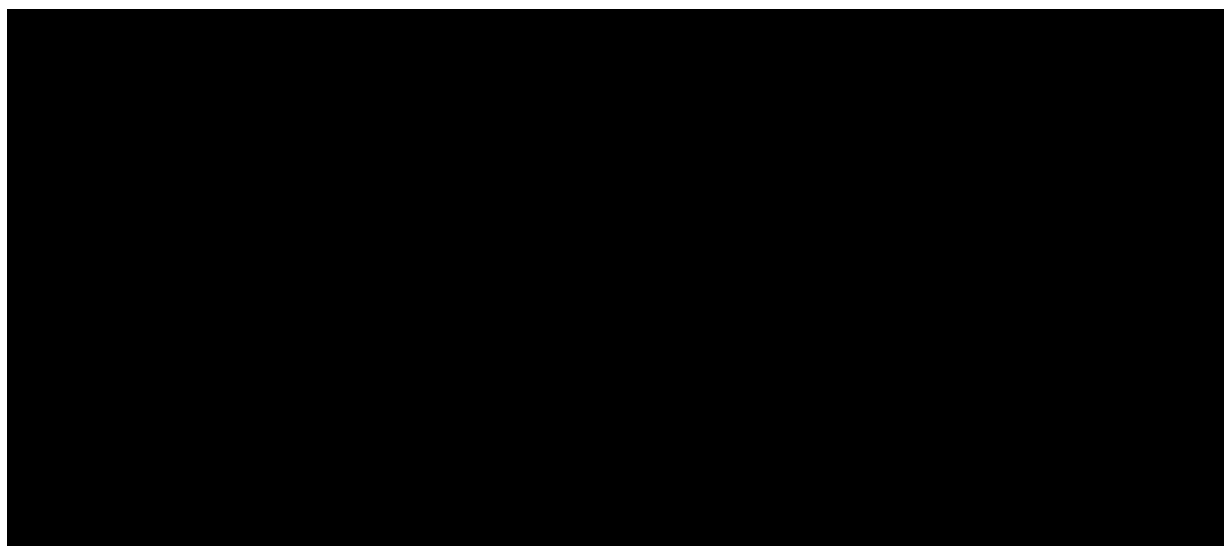
| Świadczenie | Wycena punktowa | Wartość punktu ¹⁰ | Roczny koszt świadczenia (PLN) | Koszt w pierwszym cyklu (PLN) |
|---|-----------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej | 338,00 | 1,00 | 338,00 | 338,00 |

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

⁹ Przyjęto założenie, że koszt 1 pkt wynosi 1 PLN

¹⁰ Przyjęto założenie, że koszt 1 pkt wynosi 1 PLN

Tabela 21.
Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

The table content is completely redacted with a solid black rectangle.

8. 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 22.
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 | 0% | <i>Wytyczne AOTMiT</i> | <i>Wytyczne AOTMiT</i> |
| Stopa dyskonta wyników zdrowotnych | 3,5% | alter | 0% | | |
| Liczba tygodni w roku | 52 | n/d | n/d | n/d | Założenie |
| Długość cyklu w modelu (tygodnie) | 4 | n/d | n/d | n/d | Założenie |
| Próg opłacalności (PLN/QALY) | 166 758 | n/d | n/d | n/d | <i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i> |
| Długość horyzontu czasowego (lata) | dożywni | alter | 5 | Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy Wartość alter 1: 5-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 15-letni horyzont czasowy | Założenie |
| | | alter | 15 | | |
| Liczba modelowanych linii leczenia | 3 | n/d | n/d | Analiza podstawowa: wariant, w którym po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatora chory poddawany jest jeszcze leczeniu z wykorzystaniem 2 terapii dostępnych w ramach <i>Programu lekowego B.47</i> (po niepowodzeniu łącznie trzeciej linii leczenia chory przechodzi na terapię BSC, którą stosuje do końca horyzontu czasowego) | Założenie |
| Wiek włączenia do modelu | 46,90 | n/d | n/d | Analiza podstawowa: dane z badania LIMMiltless | LIMMiltless |

| 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 | Barker 2021 | |

| 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 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> |
| | | | | | |
| Koszt za 1 mg ADA (PLN) | 3,75 | n/d | n/d | wycena wg stanu na kwiecień 2022 r. | <i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i> |
| Koszt za 1 mg ETA (PLN) | 3,96 | n/d | n/d | wycena wg stanu na kwiecień 2022 r. | <i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</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 |
|--|---|--|-----|--|---|
| Koszt za 1 mg INF (PLN) | 2,78 | n/d | n/d | wycena wg stanu na kwiecień 2022 r. | Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych) |
| Koszt za 1 mg CER (PLN) | 4,43 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg UST (PLN) | 149,75 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg IKS (PLN) | 29,69 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg SEK (PLN) | 10,37 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg GUS (PLN) | 66,36 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg TYL (PLN) | 70,44 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt dożylnego podania leku w ramach PL (PLN) | 486,72 | n/d | n/d | Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | Zarządzenie programy lekowe |
| Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN) | 108,16 | n/d | n/d | Analiza podstawowa: Zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | Zarządzenie programy lekowe |

| 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 |
|----------|---|--|--|--------------------------------------|
| | | | | |

9. Wyniki analizy

9.1. 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.



Tabela 23.

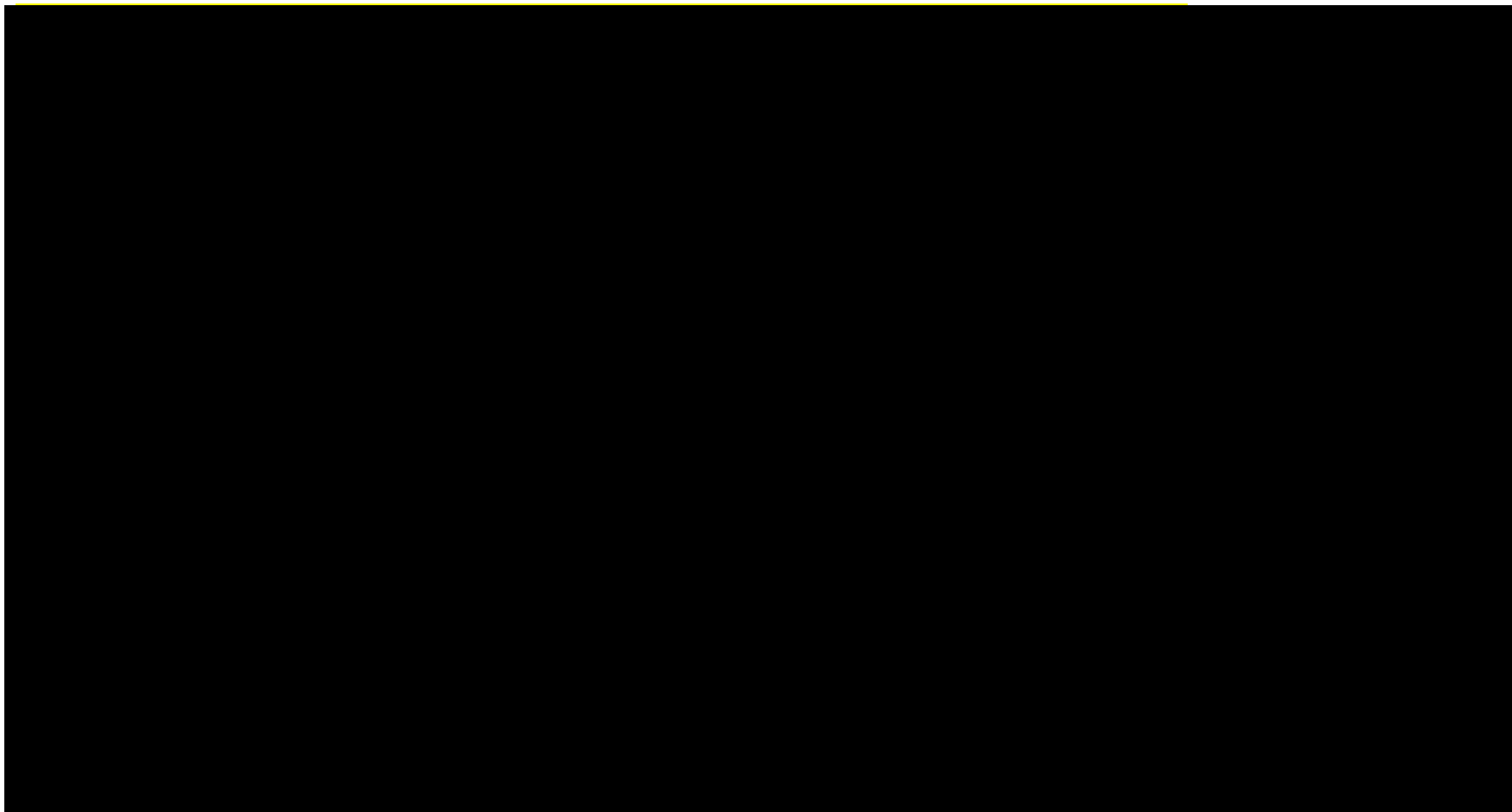


Tabela 24.

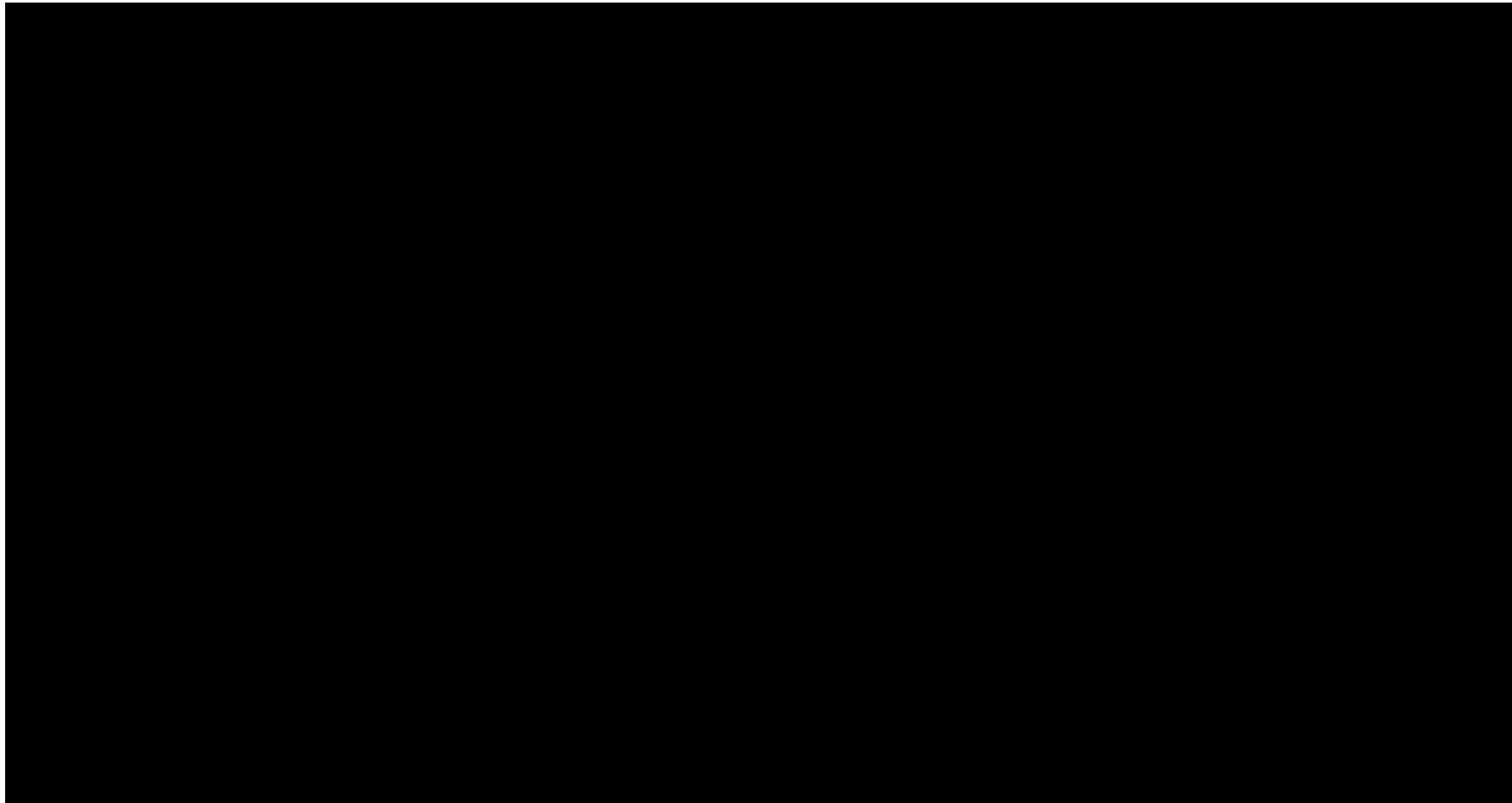


Tabela 25.

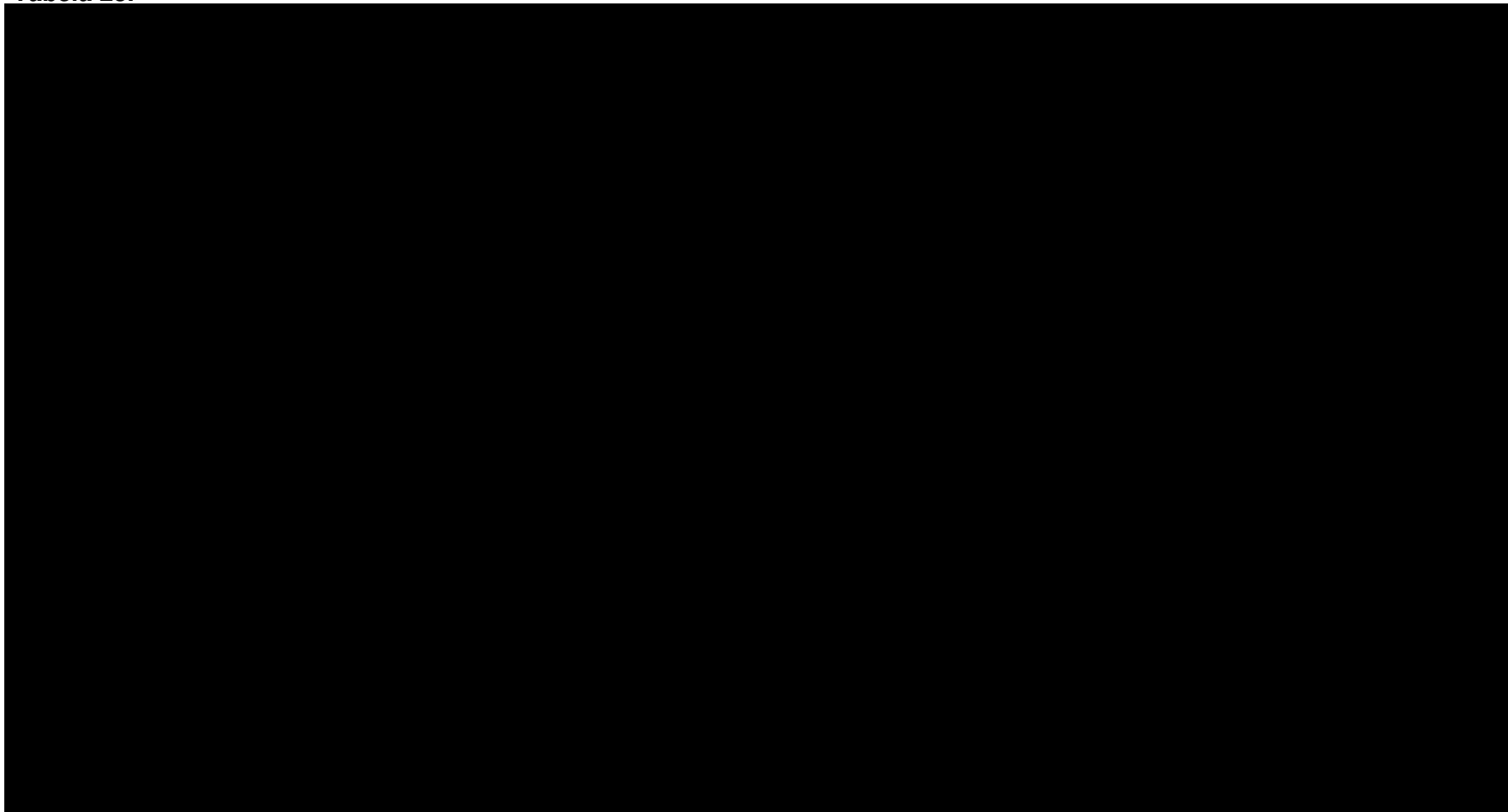
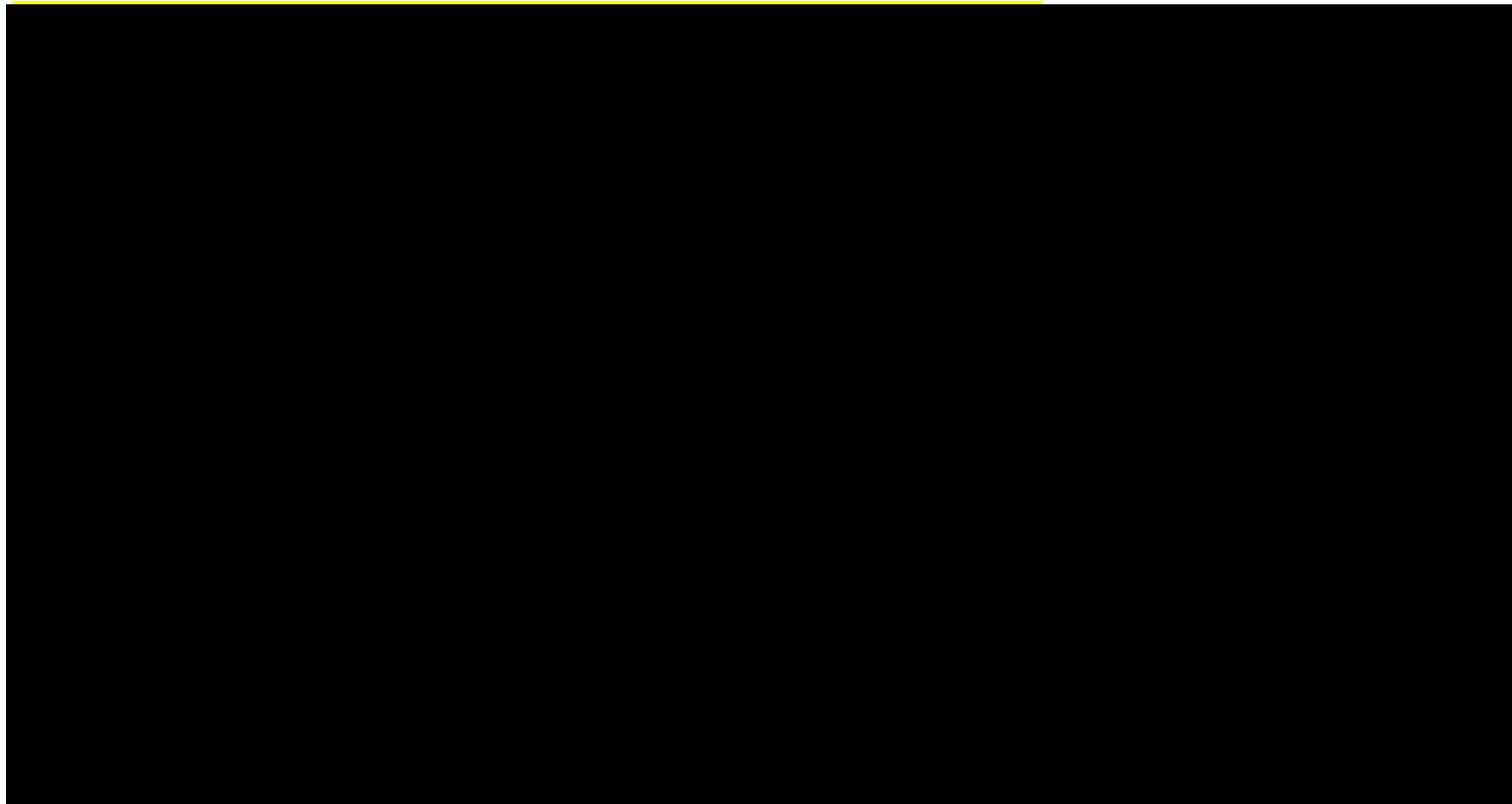


Tabela 26.



9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

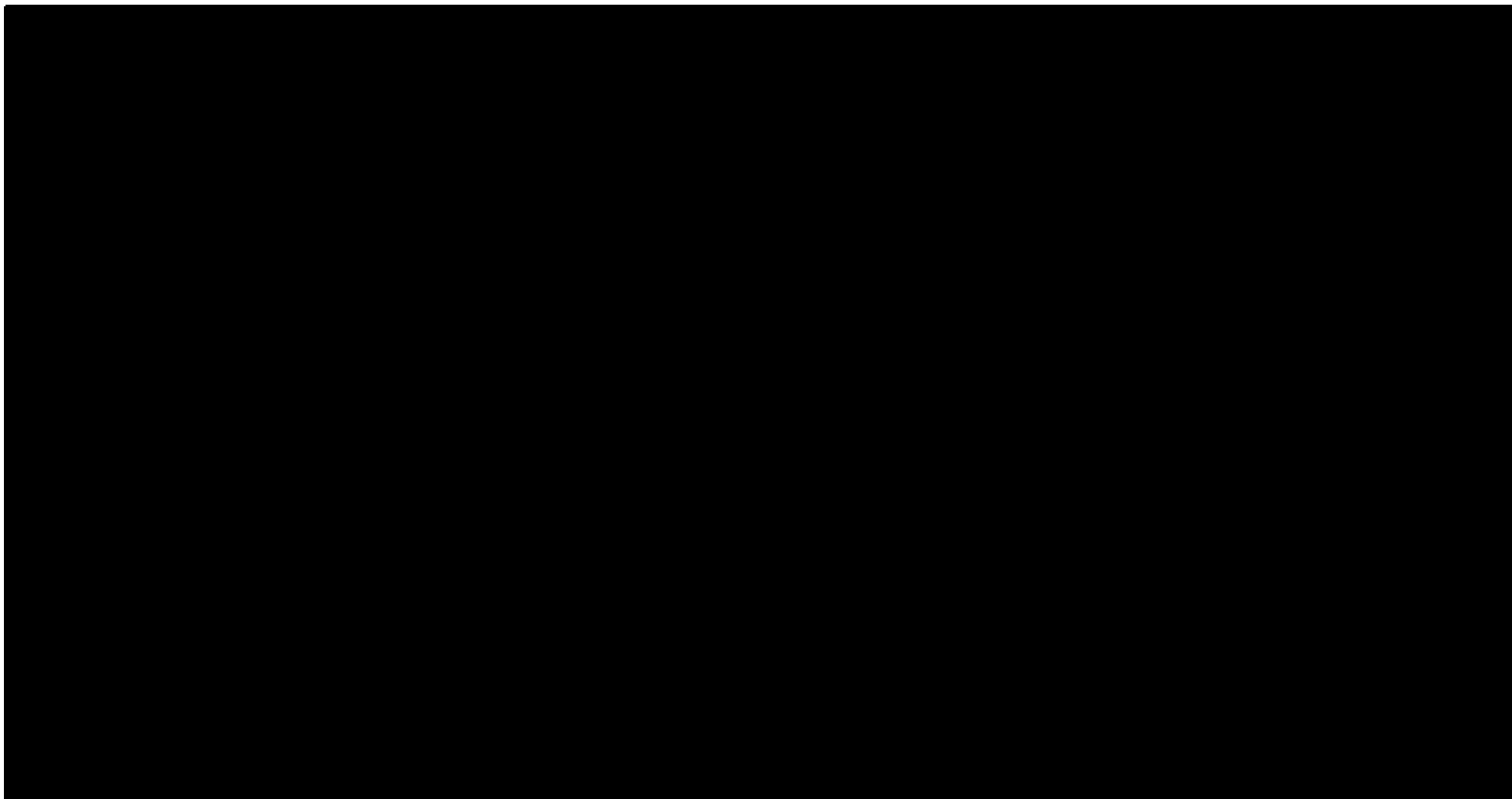
Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości i wymieniono je w rozdziale 8. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, zmiany długości horyzontu czasowego analizy oraz zmiany liczby modelowanych linii leczenia¹¹).

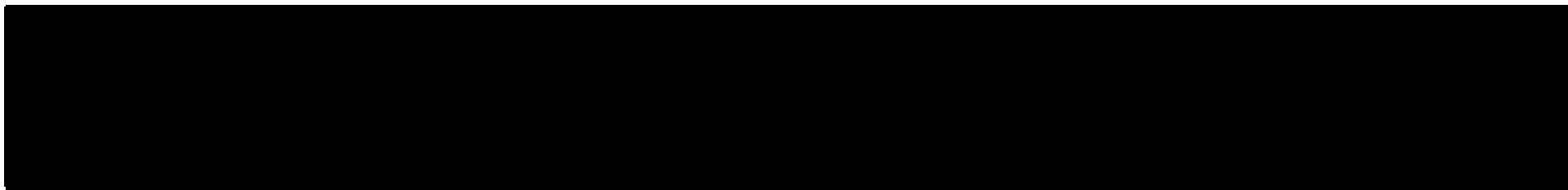
W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

| | |
|--|--|
| | |
| | |

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

Tabela 27.
Zestawienie kosztów i konsekwencji





10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 8.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości w załączniku (rozdział 16.5.).

11. 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 16.5. 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.

Należy także podkreślić fakt, że biorąc pod uwagę liczbę uwzględnionych porównań ryzankizumabu z komparatorami, oszacowanie wyników analizy probabilistycznej z wykorzystaniem np. 1000 powtórzeń symulacji Monte Carlo we wszystkich perspektywach oraz wariantach wymagałoby ogromnej mocy obliczeniowej. W tej sytuacji AWW jest niemal niewykonalna ze względów ograniczeń technicznych oraz czasowych i z tych samych przyczyn nieweryfikowalna w celu sprawdzenia poprawności przeprowadzonych obliczeń.

12. Walidacja modelu

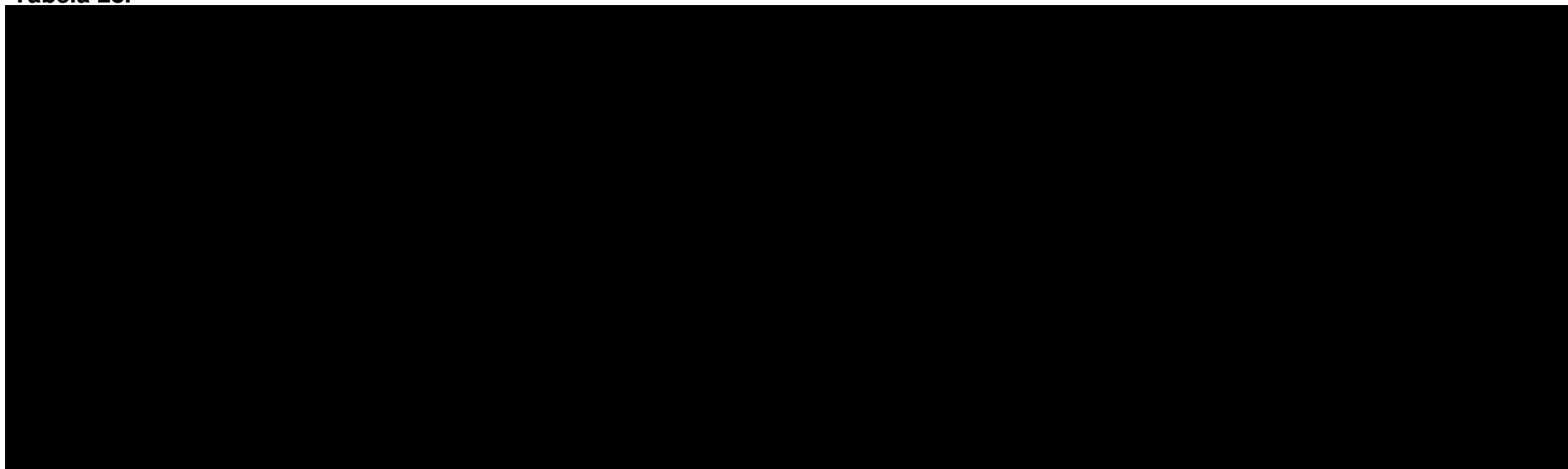
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 16.5.

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

12.1. 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 28.





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 < 75 +
+ 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.

12.2. 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 16.2.) odnaleziono jedną analizę ekonomiczną pozwalającą oszacować wyniki opłacalności stosowania RIZ z komparatorami w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* metodykę oraz wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej opisano w ramach dyskusji (rozdział 15.)

12.3. 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.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). 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.

W analizie uwzględniono, że chorzy są leczeni bezterminowo (tj. bez ograniczenia czasowego) we wszystkich ramionach analizy. Takie założenie przyjęto w oparciu o dotychczasowe przykłady znoszenia limitów czasu leczenia w programach lekowych dla leków biologicznych. Taka sytuacja miała miejsce w programach lekowych w chorobie Leśniowskiego-Crohna i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Zmiany w postaci zniesienia limitów czasowych nastąpiły w styczniu 2022 i dotyczyły wszystkich terapii biologicznych, zatem należy się spodziewać, że zostanie podjęte analogiczne postępowanie w przypadku programu leczenia łuszczycy plackowatej. Zatem ostatecznie uznano, że takie podejście w niniejszej analizie będzie najlepiej odwzorować przyszłą sytuację w której wszystkie leki w łuszczycy plackowatej będą stosowane w leczeniu bezterminowym. Dodatkowo należy zauważyć, że modelowanie przyjęte dla technologii bez ograniczeń czasowych stanowi podejście konserwatywne, ponieważ chorzy leczeni z wykorzystaniem wymienionych komparatorów generują wyższy wynik zdrowotny niż generowaliby w przypadku przerywania skutecznej terapii.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 6.1. Biorąc pod uwagę te założenia przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania 3 linii leczenia w programie lekowym, po niepowodzeniu których chory trafia na BSC. W związku z tym, że zwiększa się dostępność terapii możliwych do zastosowania w ramach *Programu lekowego B.47* i pojawiają się nowe grupy leków, przyjęto, że w przypadku niepowodzenia leczenia daną substancją czynną w programie najbardziej zasadnym rozwiązaniem jest wprowadzenie terapii z innej grupy leków. Biorąc pod uwagę dane ze *Sprawozdań NFZ* wyznaczono kolejność zastosowania poszczególnych grup leków, w ramach których wyznaczono reprezentanta o najwyższych udziałach w *Programie lekowym B.47*. W analizie scenariuszy testowano pozostałe kombinacje kolejności zastosowania grup leków w ramach poszczególnych sekwencji leczenia.

Prawdopodobieństwa osiągnięcia wyników w skali PASI w przedziałach określonych w ramach stanów uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022. Zgodnie z wnioskami z publikacji LiMMitless na utrzymywanie się wysokich wyników skuteczności ryzankizumabu w czasie do 172 tygodnia obserwacji chorych przyjęto założenie, że chorzy utrzymują odpowiedź na leczeniu zatem nie doświadczają stałego ryzyka przerwania danej terapii (dyskontynuacji).

Wyniki NMA (Sbidian 2022) dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75/90 w czasie 8-24 tyg. wskazują, że ryzankizumab jest jednym z leków o najwyższej pozycji w rankingu SUCRA. Skuteczność RIS w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa jest znacząco wyższa a w porównaniu względem inhibitorów interleukin jest zbliżona. Infliksymab wydaje się lekiem o najwyższej skuteczności, jednak należy podkreślić, iż przedstawiony przedział ufności jest bardzo szeroki, co może sugerować znaczącą rozbieżność wyników w badaniach włączonych do tej analizy.

Wyniki NMA w dłuższym okresie obserwacji, tj. w czasie 48-56 tygodni przedstawiono na podstawie publikacji Armstrong 2022.

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który technicznie określono na około 52 lata. Założono również, że jeden rok ma 52 tygodnie.

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 obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania ryzankizumabu względem ustekinumabu, sekukinumabu, iksekizumabu, guselkumabu, tyldrakizumabu, a także infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu i certolizumabu pegol w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą w ramach programu lekowego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano dostosowany do warunków polskich model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach metaanalizy sieciowej na podstawie której została wykonana ocena porównawcza skuteczności ryzankizumabu względem komparatorów w ramach *Analizy klinicznej*. [REDACTED]

[REDACTED] 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 i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie ryzankizumabu 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.

15. 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 16.2. W wyniku przeglądu włączono 2 opracowania *Blauvelt 2021*, *NICE 2019*. W publikacji *NICE 2019* wyniki zostały zaczerpnięte więc nie ma możliwości porównania wyników. Natomiast wnioski z opracowania *Blauvelt 2021* opisano poniżej.

Mierzenie skumulowanych korzyści z leczenia klinicznego w czasie pozwala uchwycić szybkość i skalę efektów. Ocena kosztów leków biologicznych w stosunku do ich skumulowanych korzyści klinicznych w porównaniu z pojedynczym punktem czasowym stanowi alternatywę oceny wartości danego leku biologicznego stosowanego w leczeniu łuszczycy.

Porównanie skumulowanych korzyści i kosztów na skumulowane korzyści leków biologicznych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA).

W analizie uwzględniono leki biologiczne: iksekizumab, adalimumab, guselkumab, ustekinumab, sekukinumab, ryzankizumab i certolizumab pegol. Odpowiedzi dotyczące wskaźnika PASI (Psoriasis Area and Severity Index) w początkowym 16-tygodniowym okresie leczenia uzyskano z 31 artykułów. Skumulowane korzyści dla odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 mierzono jako pole pod krzywą (AUC) metodą trapezoidalną. Oparta na bayesowskim NMA procentowa maksymalna AUC modelowana przez NMA do 16 tygodnia (%Max_AUC W16). Szacunkowe wartości AUC w ciągu 16 tygodni zostały przeliczone na całkowity próg klirensu skóry w dniach osiągniętych dla PASI 75, PASI 90 i PASI 100 dla każdego leku biologicznego. Koszt na skumulowaną korzyść oszacowano przez pomnożenie liczby dawek (na etykietę FDA) przez reprezentatywne w skali kraju zdyskontowane koszty zakupu hurtowego (WAC) przez 16 tygodni leczenia podzielone przez %Max_AUC W16. W pierwotnej analizie kosztów wykorzystano WAC, w tym dawki z 16 tygodnia. Równorzędna analiza kosztów pierwotnych wykorzystywała zdyskontowane WAC, w tym dawki z 16 tygodnia. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy użyciu WAC i zdyskontowanych WAC, z wyłączeniem dawek podanych w 16. tygodniu.

Wśród leków biologicznych z dostępnymi danymi AUC z 16 tygodnia dla PASI 90 i PASI 100 skumulowane korzyści w początkowym 16-tygodniowym okresie leczenia wahały się od 20,2% (certolizumab pegol) do 47,0% (ixekizumab) dla PASI 90 i od 7,4% (adalimumab) do 22,2% (ixekizumab) dla PASI 100. Całkowita liczba szacowanych PASI 90 i PASI 100 dni osiągnięta w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia była najwyższa w przypadku iksekizumabu (odpowiednio 53 dni i 25 dni). W analizie pierwotnej guselkumab miał najniższy koszt na skumulowaną korzyść (95% wiarygodny przedział [CrI]; 99 742 USD [89 941-111 653 USD]), a następnie iksekizumab (108 906 USD [95 928-126 093 USD]) i adalimumab (111 233 USD [97 549-129 022 USD]) dla PASI 90, a iksekizumab miał najniższy koszt na skumulowaną korzyść (230 884 USD [191 611-291 115 USD]), a następnie sekukinumab (238 945 USD [204 029-288 072] USD) i ryzankizumab (279 968 USD, [250 683- 316 872] USD) za odpowiedzi PASI 100. W analizie równorzędnej pierwszorzędowej iksekizumab miał najniższy zdyskontowany koszt na AUC (95% CrI; 60 988 USD [53 719–70 612] USD), a następnie guselkumab (66 827 USD [60 260–74 807 USD]) i sekukinumab (69 622 USD [61 783–79 786 USD]) PASI 90 i iksekizumab miały najniższy koszt na skumulowaną korzyść (129 295 USD [107 302-163 024] USD), a następnie sekukinumab (148 146 USD [126 498 USD–178 605 USD]) i guselkumab (188 190 USD [166 791 USD-1215 969 USD]) w przypadku odpowiedzi PASI 100.

Wśród badanych leków biologicznych iksekizumab wykazał największą skumulowaną korzyść kliniczną, utrzymując najniższy koszt na skumulowaną korzyść dla odpowiedzi PASI 100 i najniższy zdyskontowany koszt na skumulowaną korzyść dla odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 dla łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu pierwszych 16 tygodni okres leczenia.

16. Załączniki

16.1. 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.

16.1.1. 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:

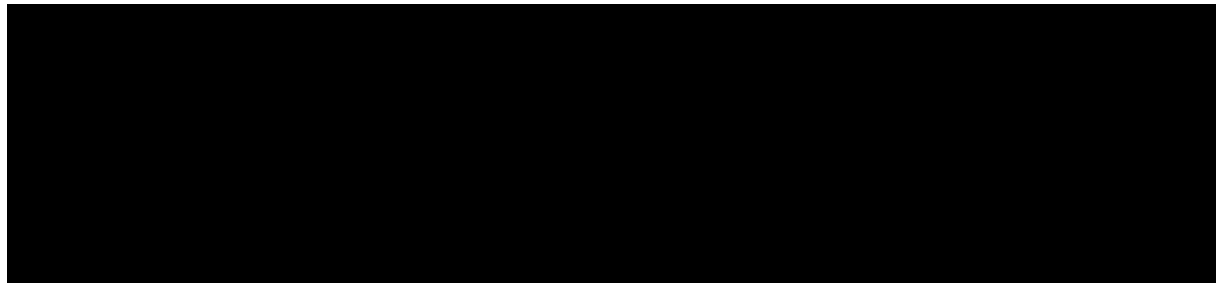
- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. 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 29.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 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*.

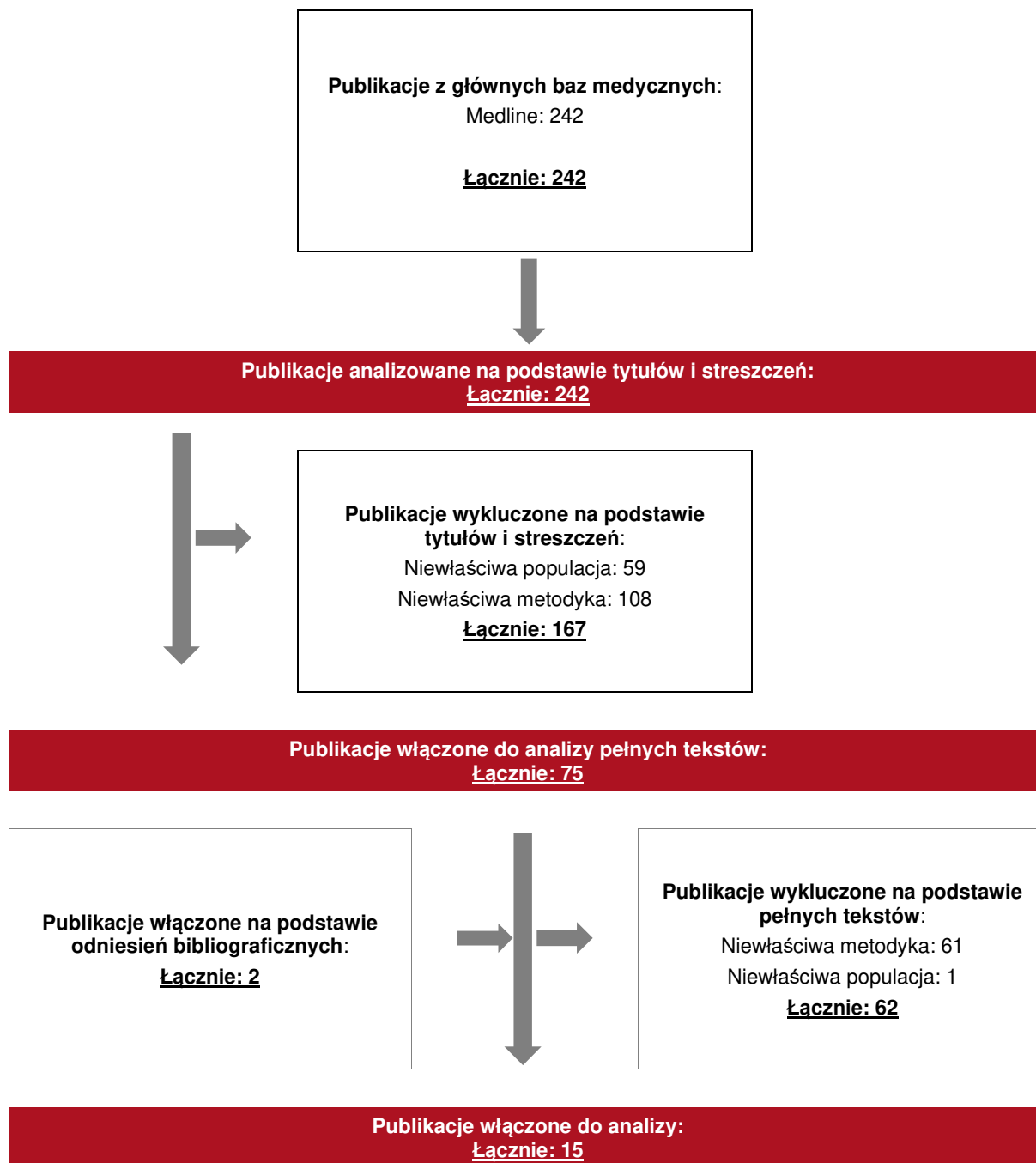
16.1.3. Selekcja badań

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 5.

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



16.1.4. 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.

16.1.5. 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, Shikhar 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 30.
Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany

| Publikacja | Wyjściowa wartość użyteczności | Wartość użyteczności lub zmiana wartości użyteczności wg stanów odpowiedzi PASI | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|---|---------------------|------------|------------|------------|----------|
| | | PASI 0 | PASI <50 | PASI 50-74 | PASI 75-89 | PASI 90-99 | PASI 100 |
| Barker 2021 | 0,59 | +0,05 | | +0,19 | +0,24 | +0,28 | |
| Hendrix 2018 | 0,642 | 0,751 | | 0,835 | 0,868 | 0,906 | |
| Woolacott 2006 | b/d | +0,05 | | +0,17 | +0,19 | +0,21 | |
| Norlin 2020 | 0,687 | 0,700 | n/d | n/d | n/d | n/d | n/d |
| | 0,693 | n/d | 0,768 | n/d | n/d | n/d | n/d |
| | 0,677 | n/d | n/d | 0,809 | n/d | n/d | n/d |
| | 0,707 | n/d | n/d | n/d | 0,867 | n/d | n/d |
| | 0,672 | n/d | n/d | n/d | n/d | 0,881 | n/d |
| | 0,71 | n/d | n/d | n/d | n/d | n/d | 0,866 |
| Johansson 2018a | b/d | +0,012 | | +0,100 | +0,131 | +0,144 | +0,153 |
| Johansson 2018b | b/d | +0,030 | | +0,105 | +0,144 | +0,153 | +0,159 |
| Pickard 2017 ¹⁵ | 0,660 | +0,029 | | +0,125 | +0,166 | +0,184 | +0,189 |
| | 0,748 | +0,018 | | +0,08 | +0,121 | +0,130 | +0,135 |
| | 0,761 | +0,029 | | +0,094 | +0,130 | +0,139 | +0,141 |
| Bottomley 2007 | 0,8 | +0,07 | | | +0,09 | | |
| Pan 2011 | b/d | +0,04 | | +0,17 | +0,22 | +0,25 | |
| Villacorta 2013 | b/d | 0,56 | | 0,75 | 0,93 | | |
| Knight 2012 | 0,66 | 0,761 | | 0,861 | 0,892 | | |
| Anis 2011 | b/d | +0,04 | | +0,12 | | +0,21 | |
| Sizto 2009 | b/d | +0,06 | | +0,18 | | +0,31 | |
| Shikiar 2006 | 0,66 | -0,01 ¹⁶ | +0,10 ¹⁷ | +0,20 | +0,25 | | |
| Igarashi 2018 | b/d | 0,753 | | 0,838 | 0,869 | 0,908 | |

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 *Shikiar 2006* nie szacowano użyteczności w rozbiciu na stany PASI 75-89, PASI 90-99 oraz PASI 100. Stan PASI 100, a

¹⁵ w kolejnych wierszach podano średnie użyteczności obliczone przy użyciu zestawu wartości dla (1) brytyjskich taryf skali EQ-5D-3L (2) amerykańskich taryf skali EQ-5D-3L, (3) angielskich taryf skali EQ-5D-5L,

¹⁶ dotyczy kohorty pacjentów z poprawą wyniku PASI o mniej niż 25%

¹⁷ dotyczy kohorty pacjentów z poprawą wyniku PASI między 25% a 49%

więc całkowite wyleczenie, uwzględniono wyłącznie w publikacjach *Norlin 2020*, *Pickard 2017*, *Johansson 2018a* oraz *Johansson 2018b*.

16.2. 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.

16.2.1. 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:** ryzankizumab;
- ⊕ **komparatory:** ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, tyldrakizumab, infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

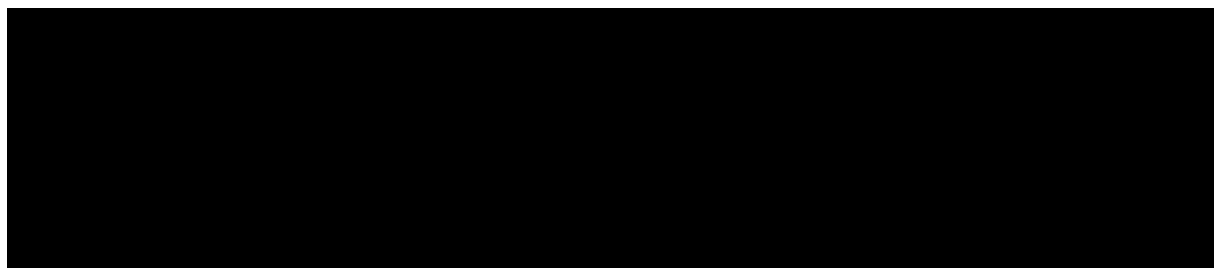
- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.2.2. 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 31.

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

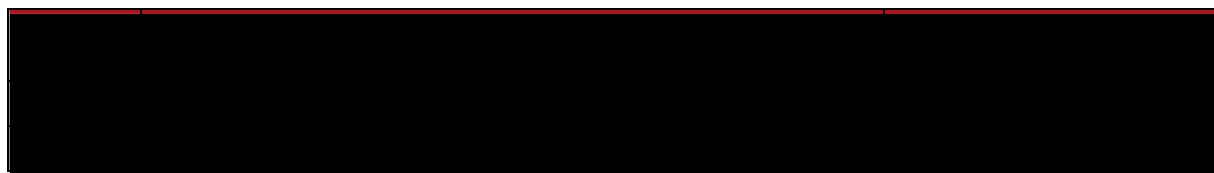


Data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2022

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 32.

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



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.

16.2.3. Selekcja badań

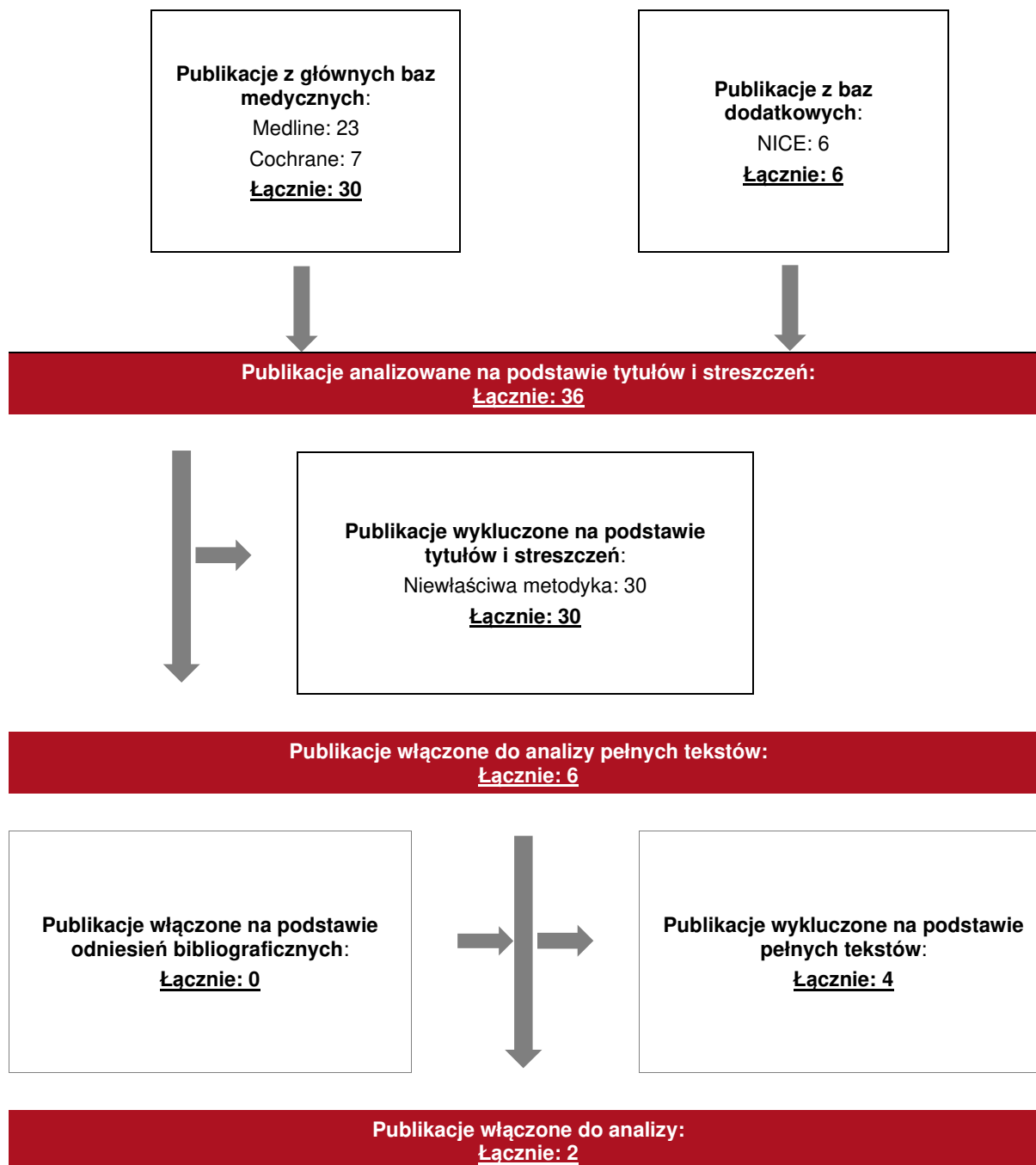
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

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

Rysunek 6.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 36 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 23 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 7 publikacje
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacje

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* metodykę oraz wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej opisano w ramach dyskusji (rozdział 15.)

16.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Skyrizi® można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej: 1211.0, Ryzankizumab. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na: tą samą nazwę międzynarodową.

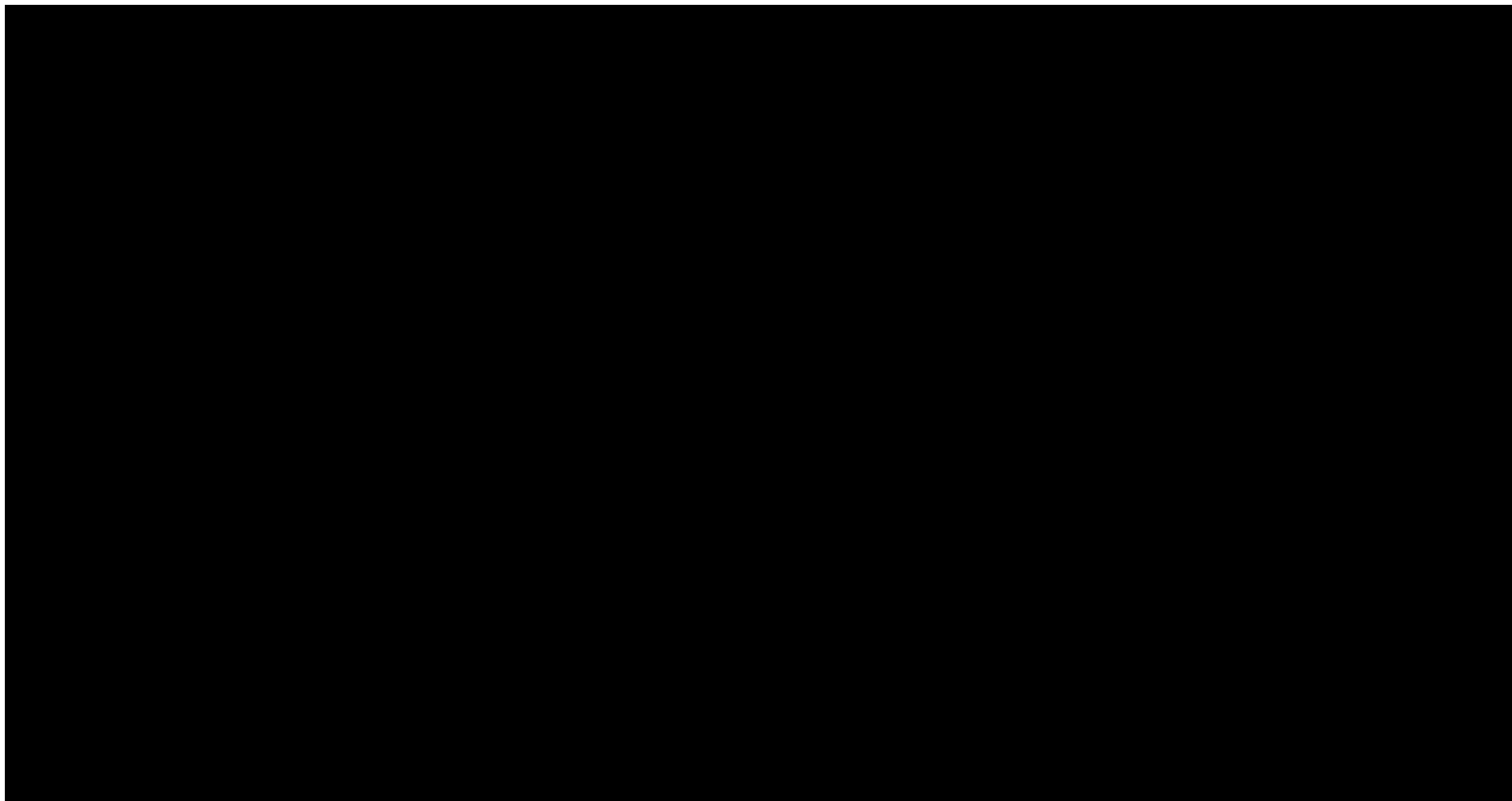
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

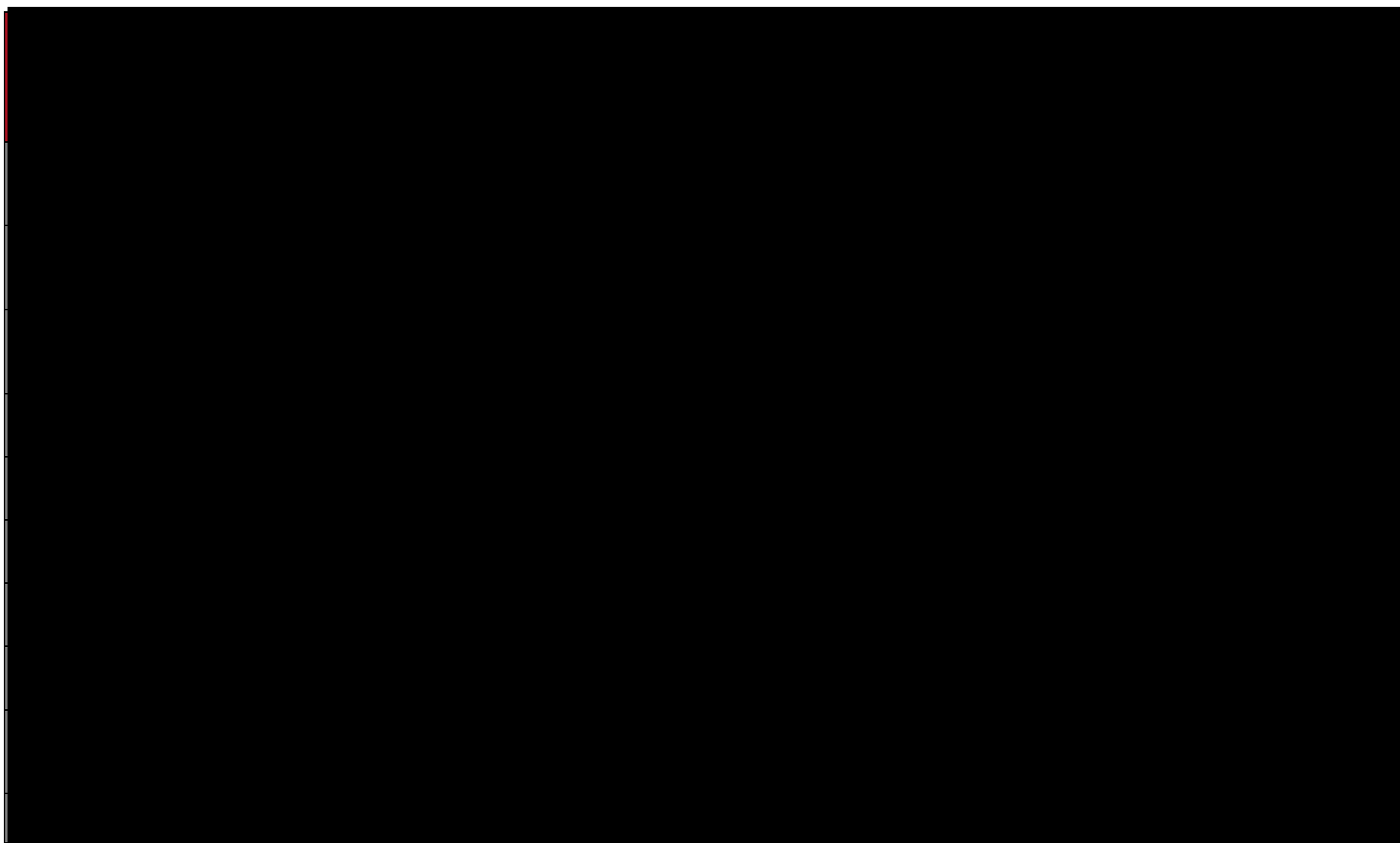
Tabela 33.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

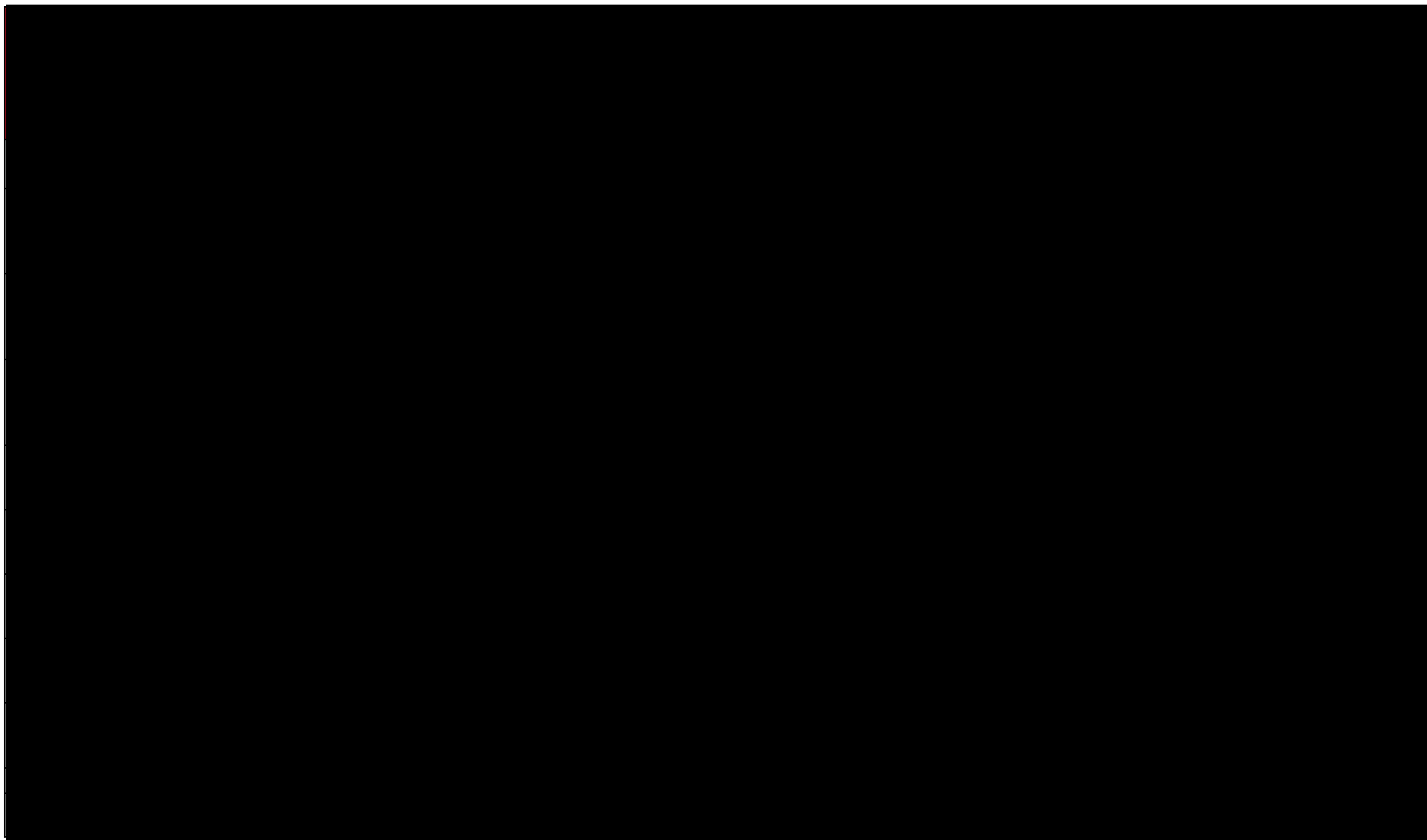
| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|--|--------------------------------|
| 1. | Analiza podstawowa analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 1. – rozdział 9. |
| 2. | Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 16.5. |
| 3. | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, 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 16.2. |
| 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 9.1. |
| 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 9.1. |

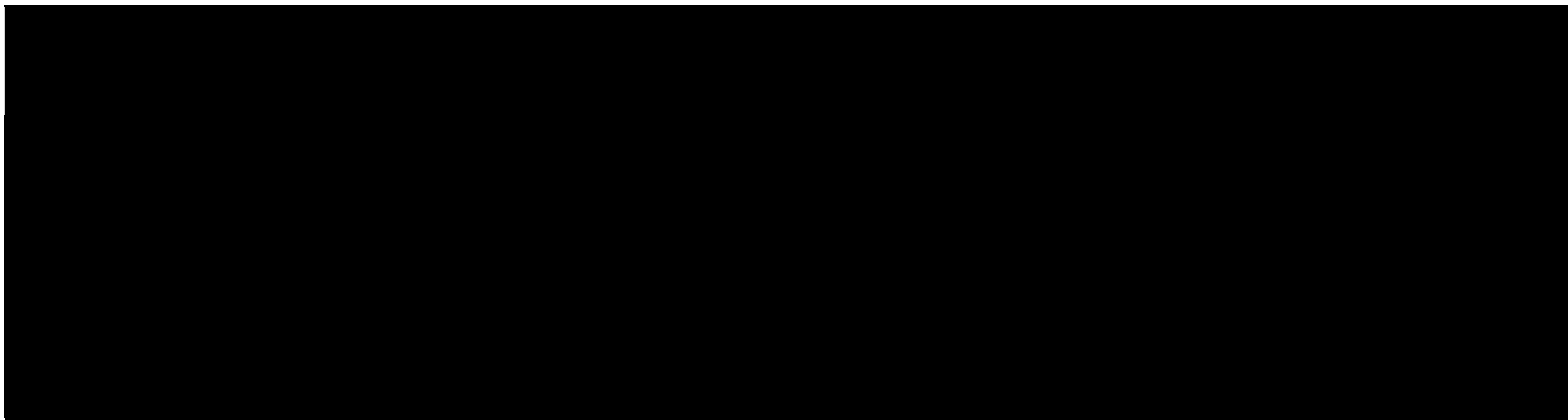
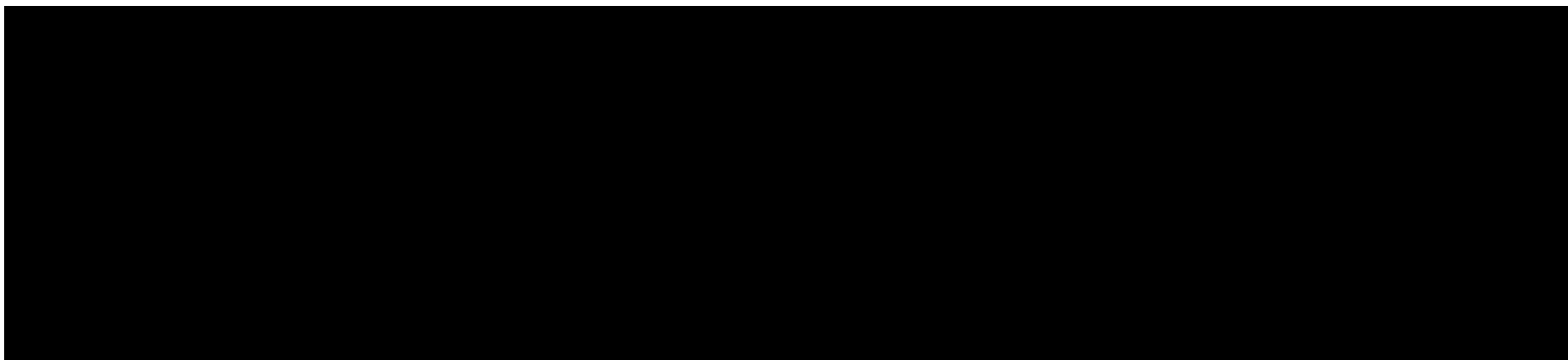
| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|---|---------------------|
| 5.2. | dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego 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 prognozy opłacalności | TAK, rozdział 9.1. |
| 7. | Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) | n/d |
| 7.1. | Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero | n/d |
| 8. | Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera: | n/d |
| 8.1. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | n/d |
| 8.2. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | n/d |
| 8.3. | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | n/d |
| 9. | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 8. |
| 10. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 8. |
| 11. | Dokument elektroniczny umożliwiający: | n/d |
| 11.1. | powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8. | TAK |

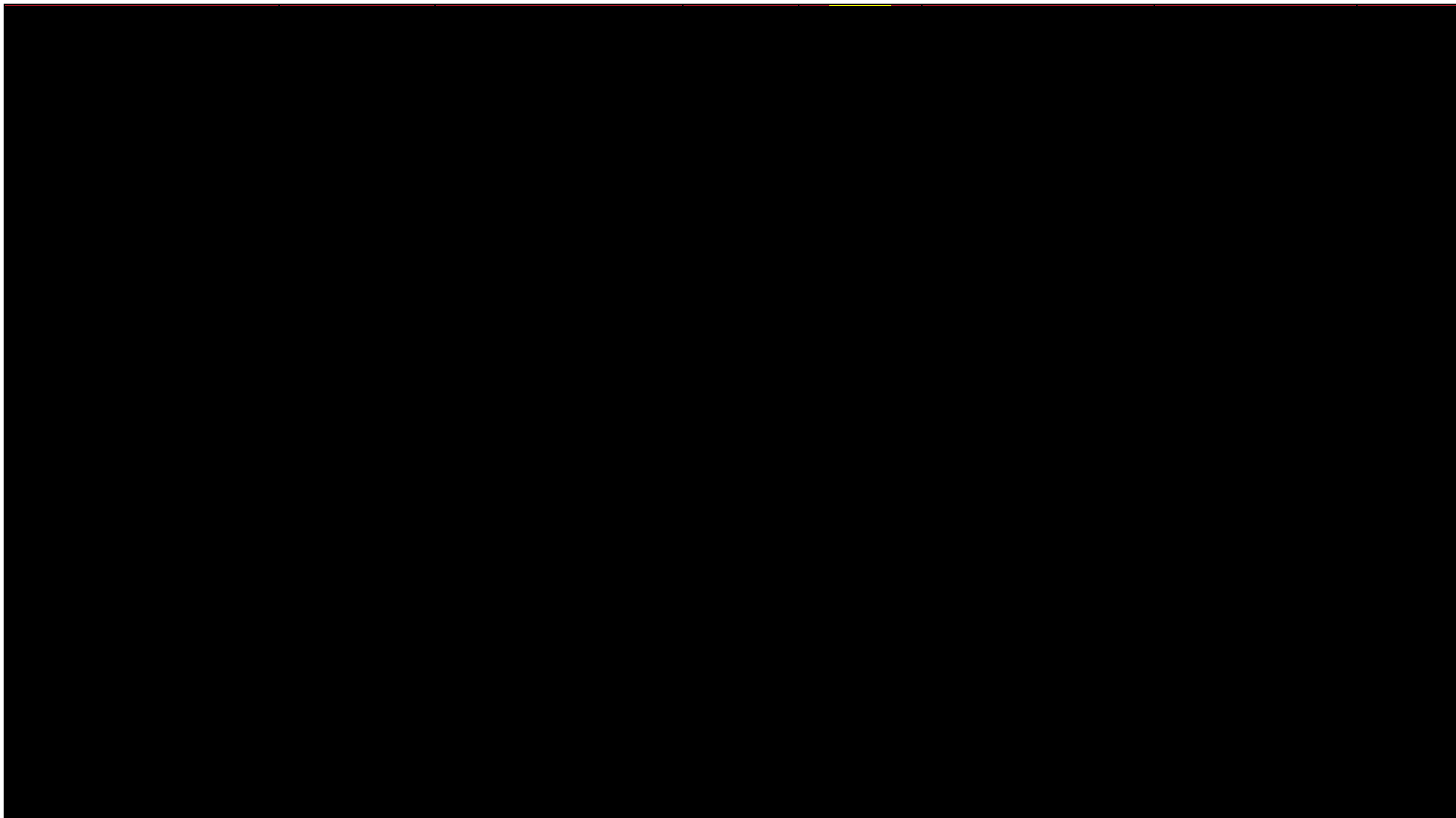
| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|--|
| 11.2. | przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii | TAK |
| 12. | Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby | TAK, rozdział 16.1. (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 8. |
| 13.2. | uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności | TAK, rozdział 8. |
| 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 16.5. |
| 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: ☉ 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 |

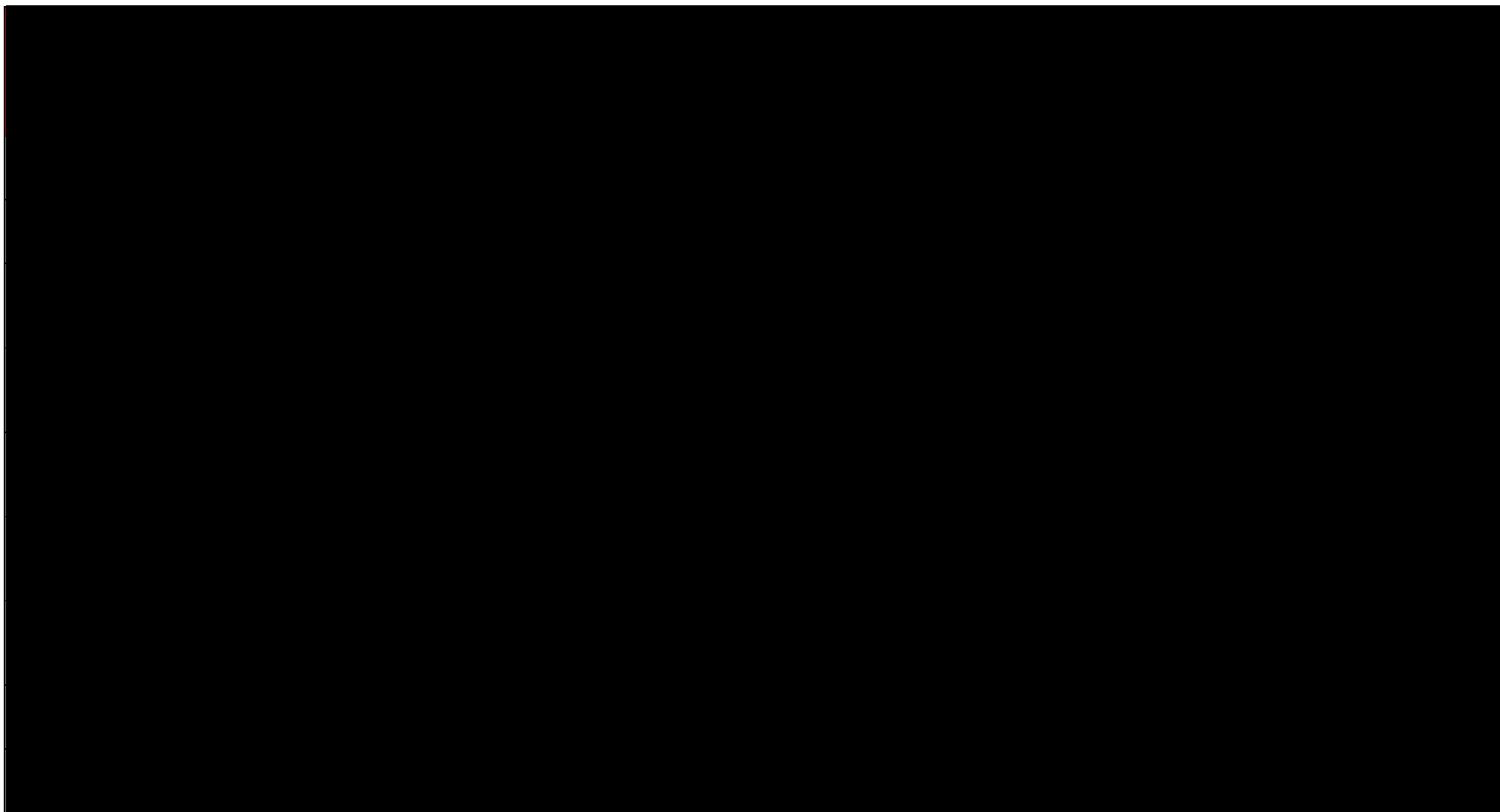


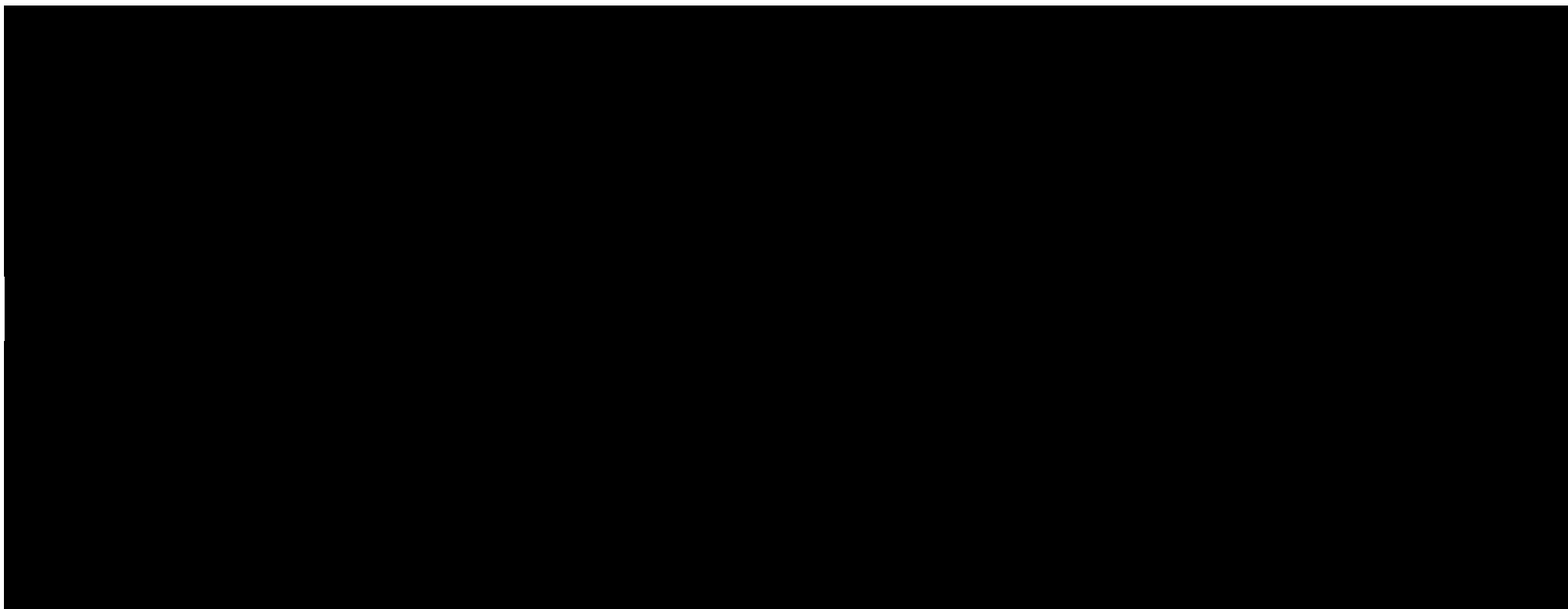






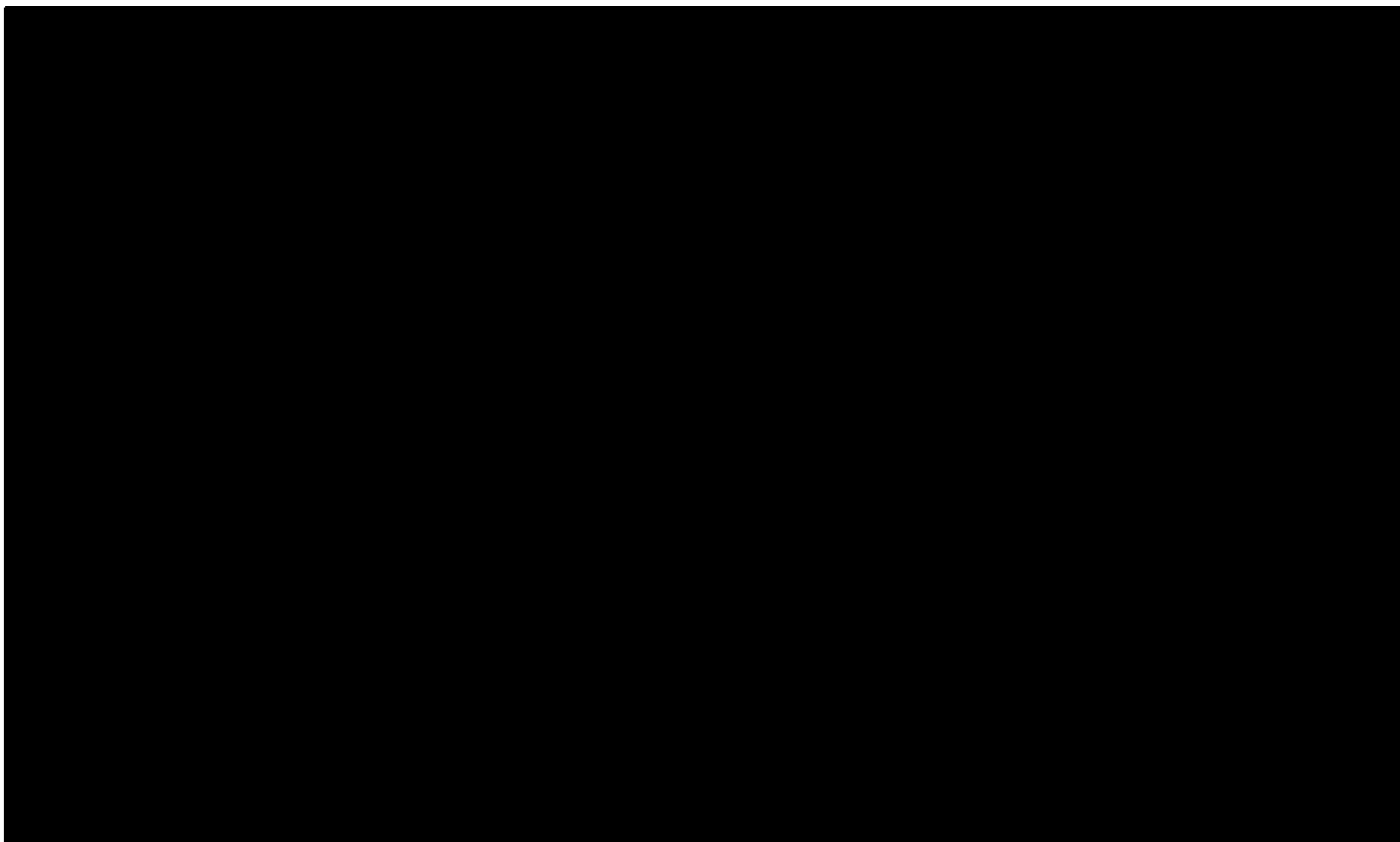


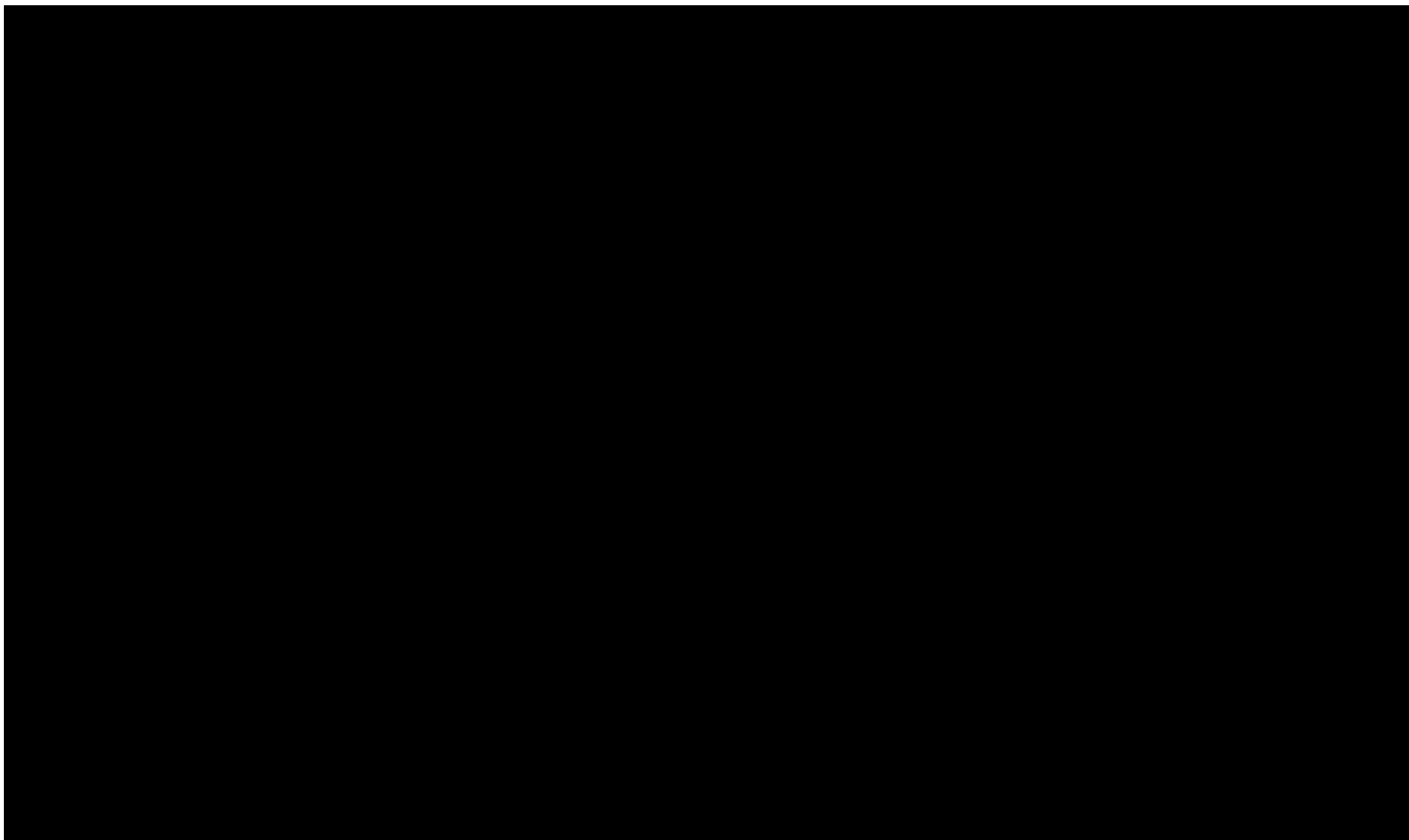


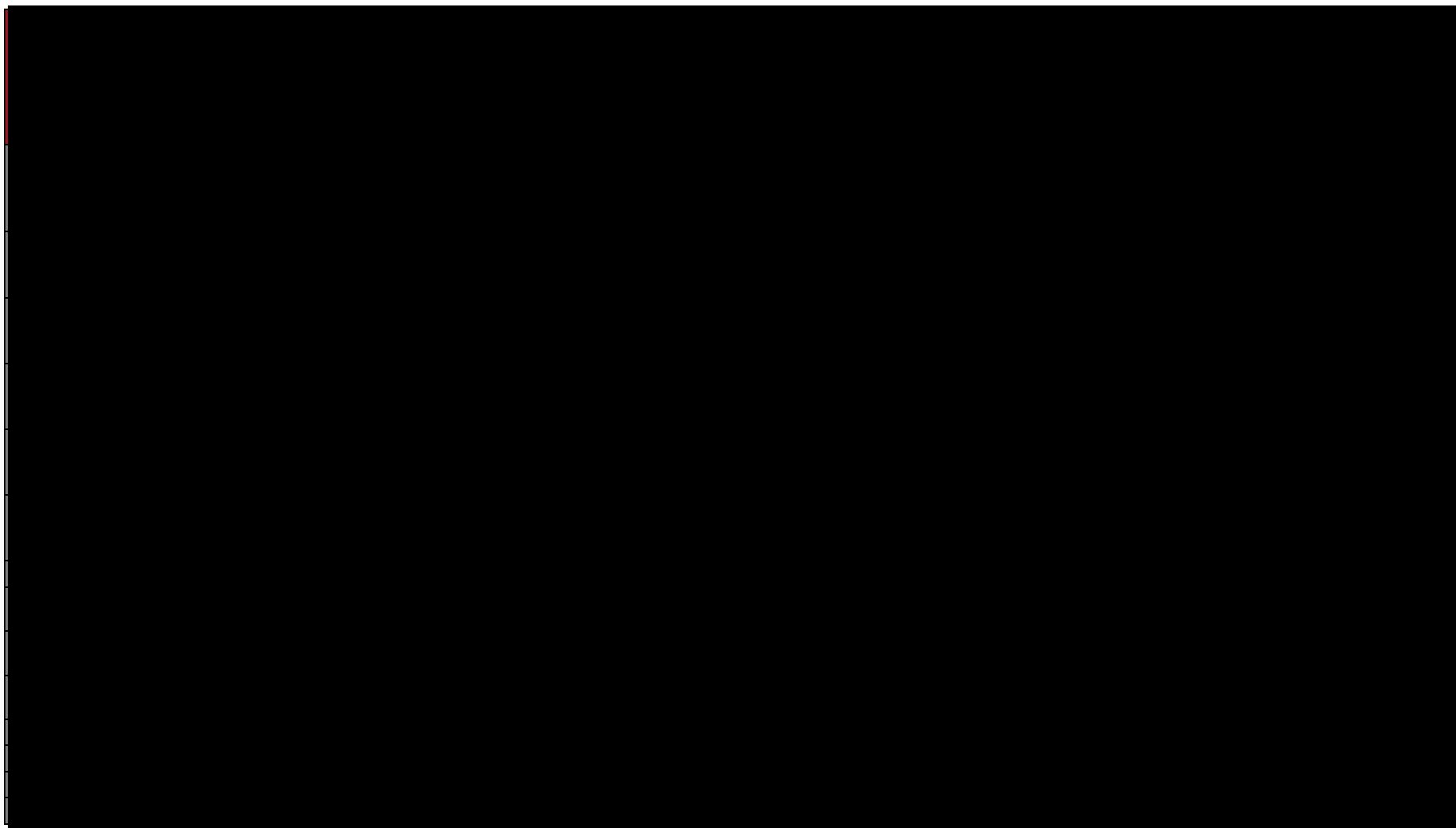


[Redacted text block]

[Redacted text block]

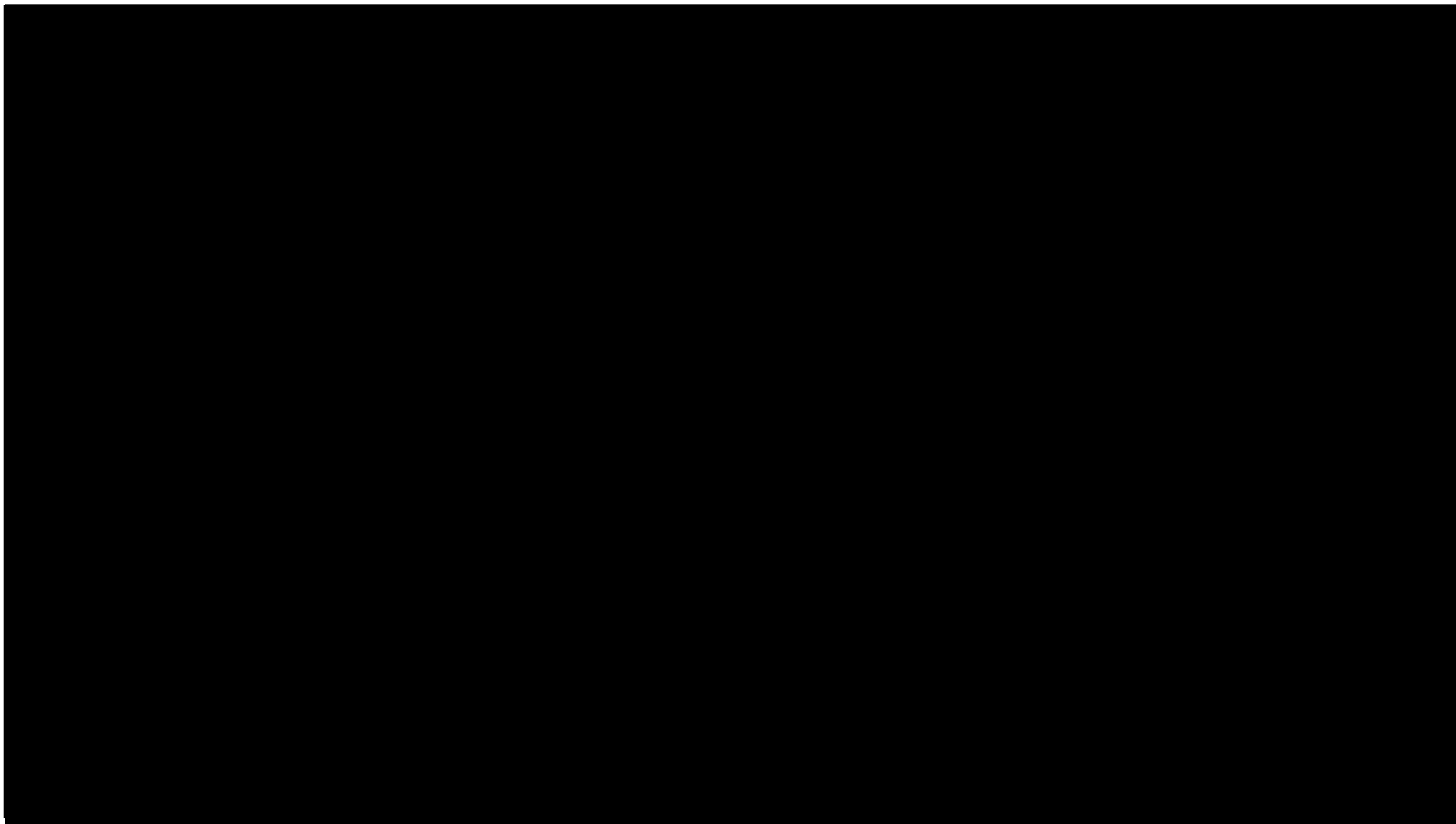


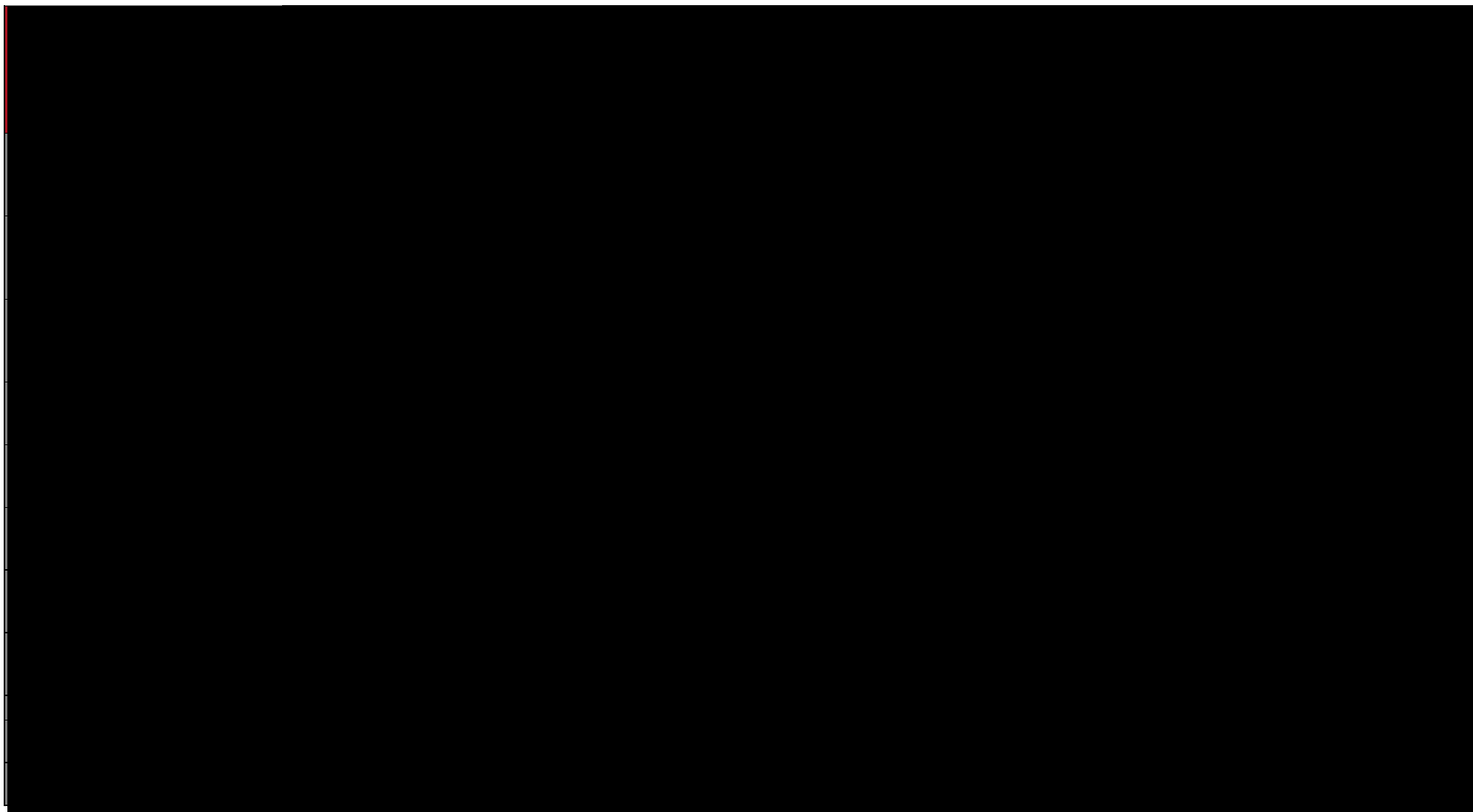




[Redacted text block]

[Redacted text block]





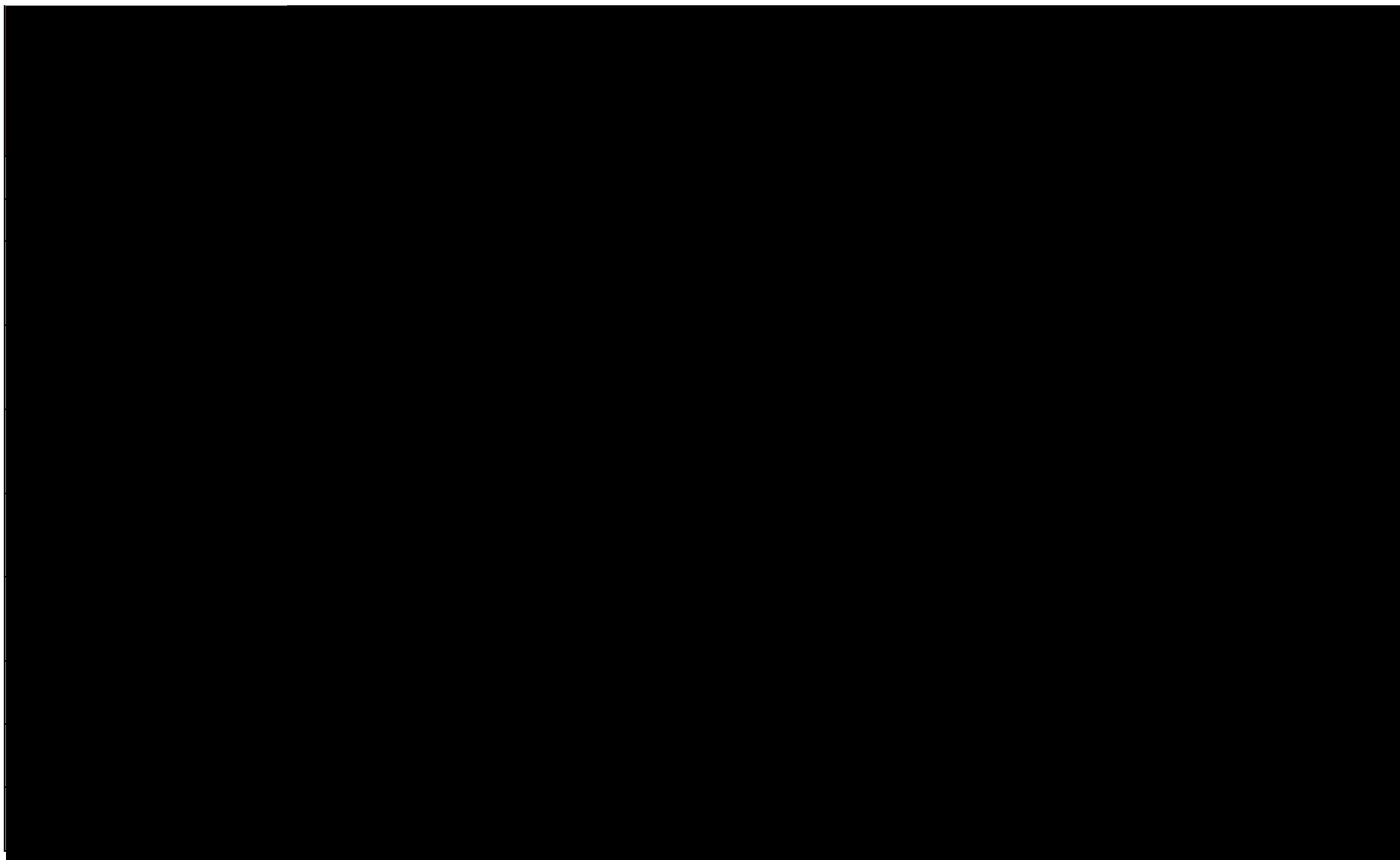
[Redacted content]

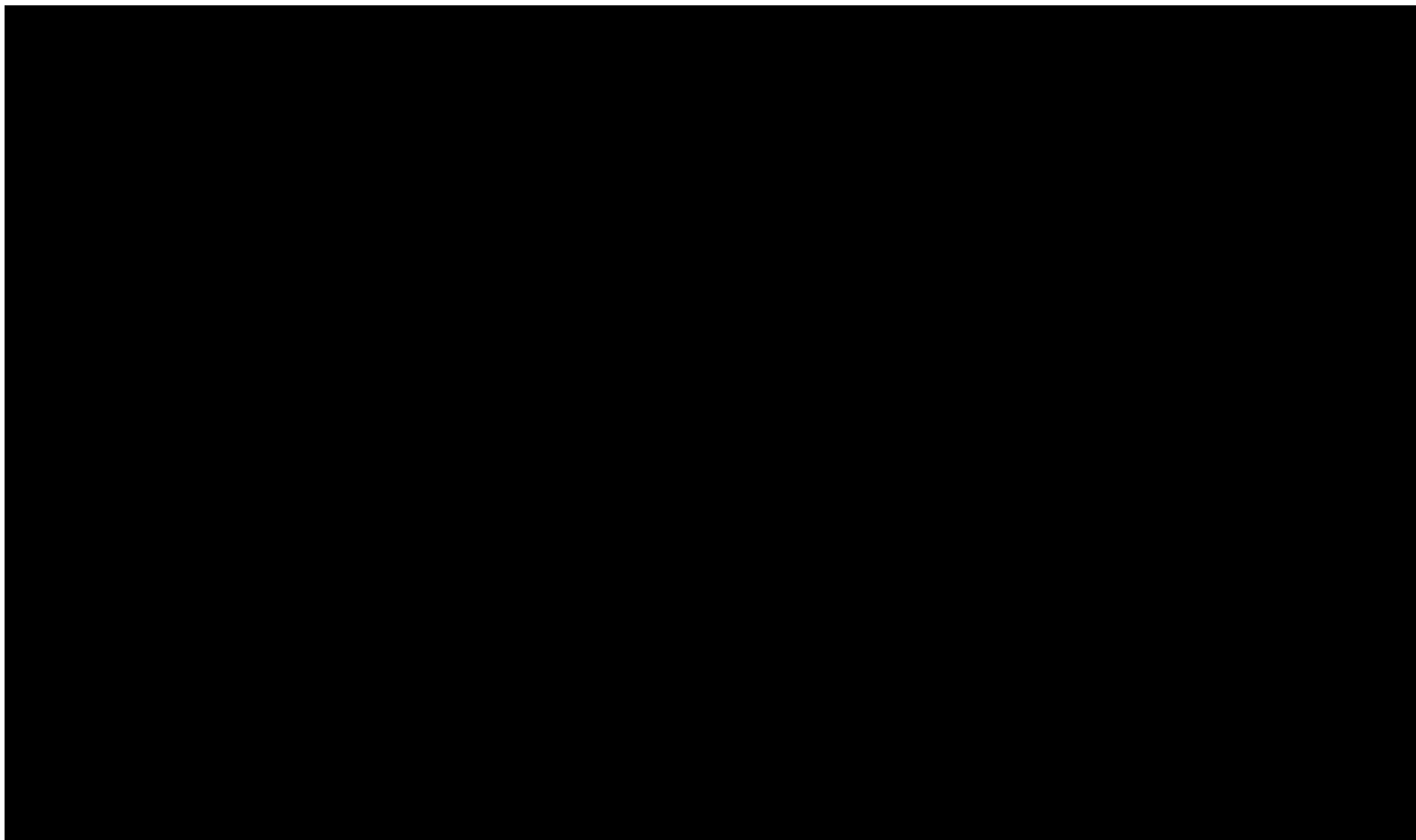
[Redacted content]

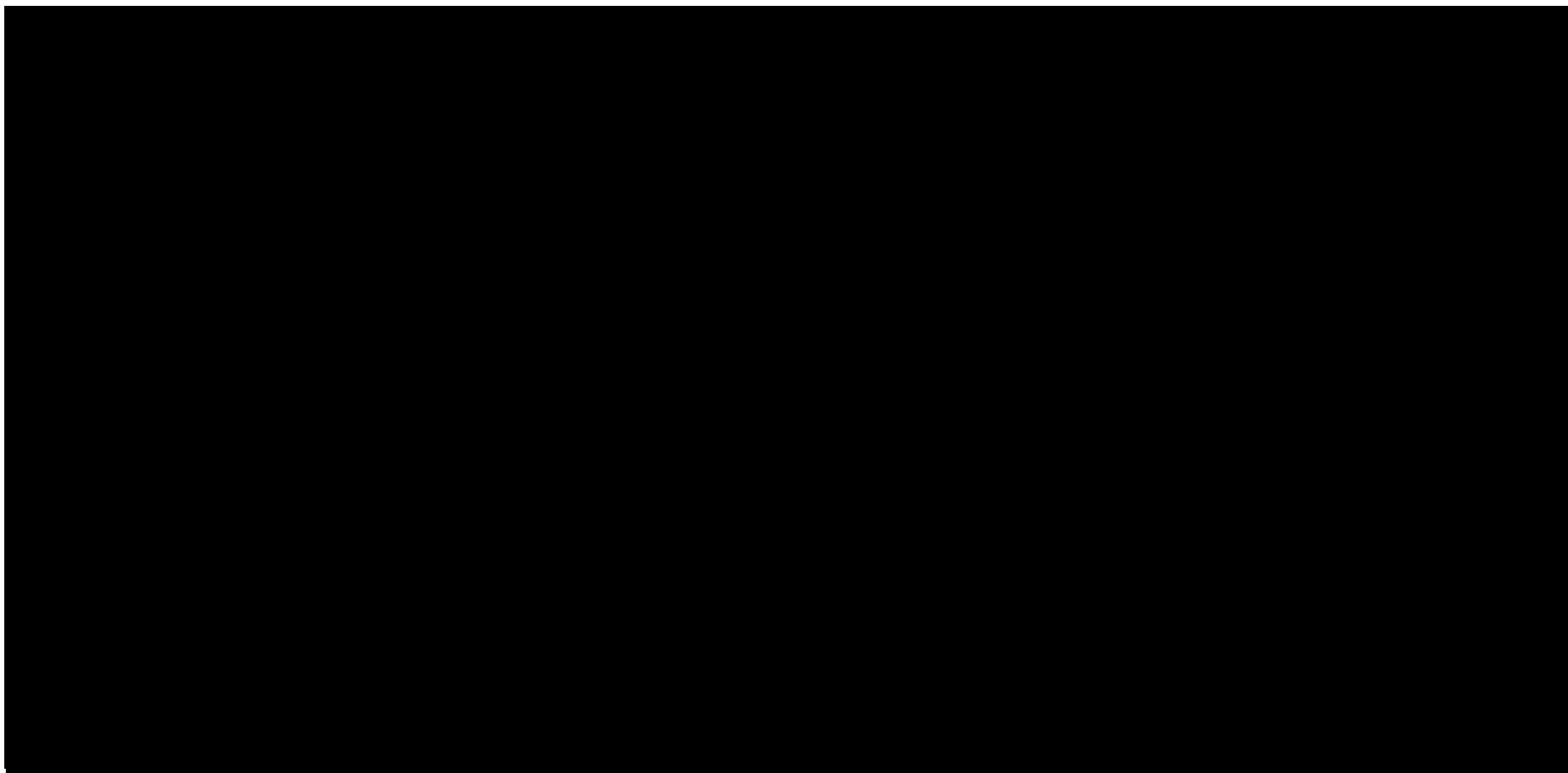
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

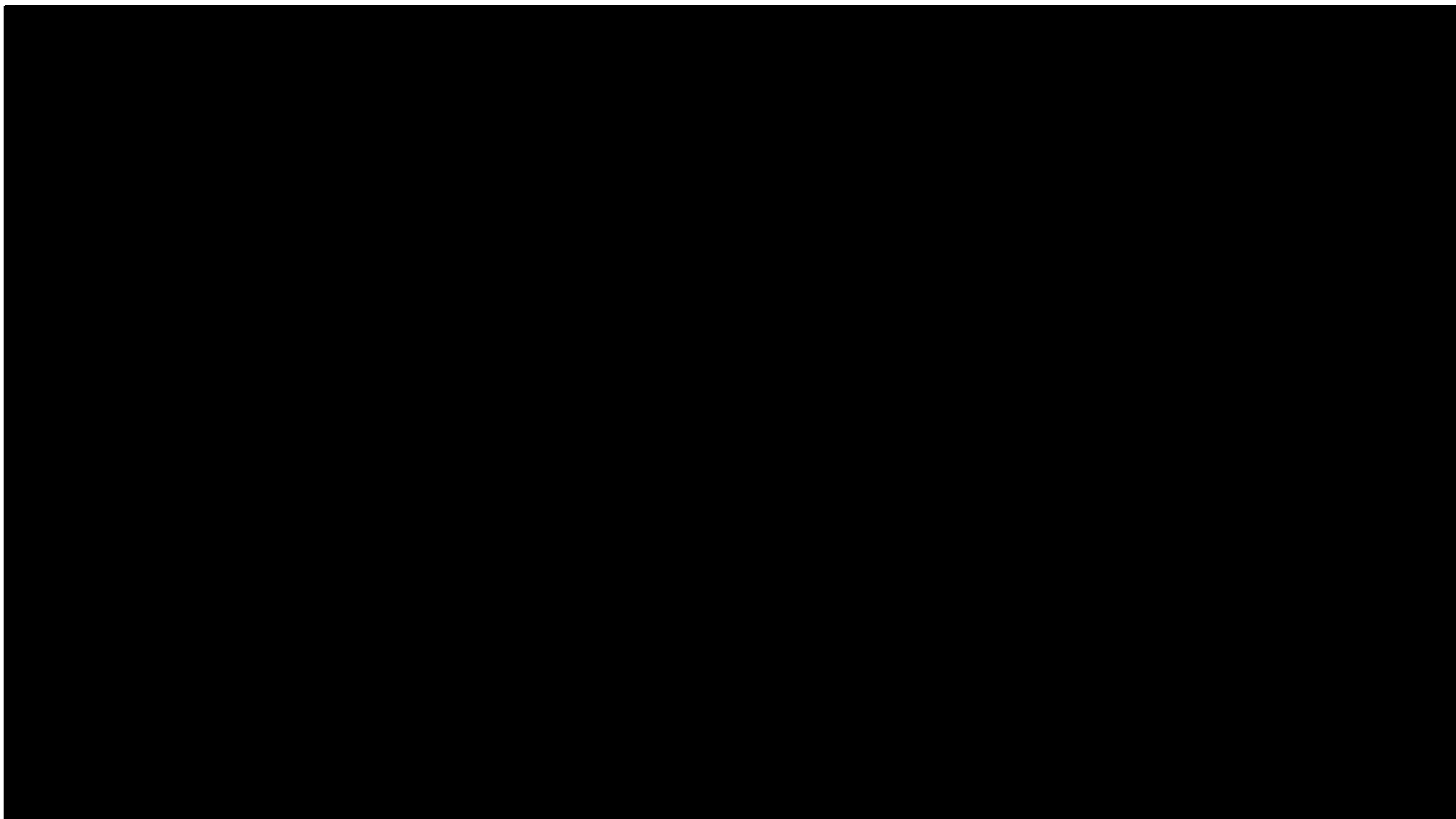


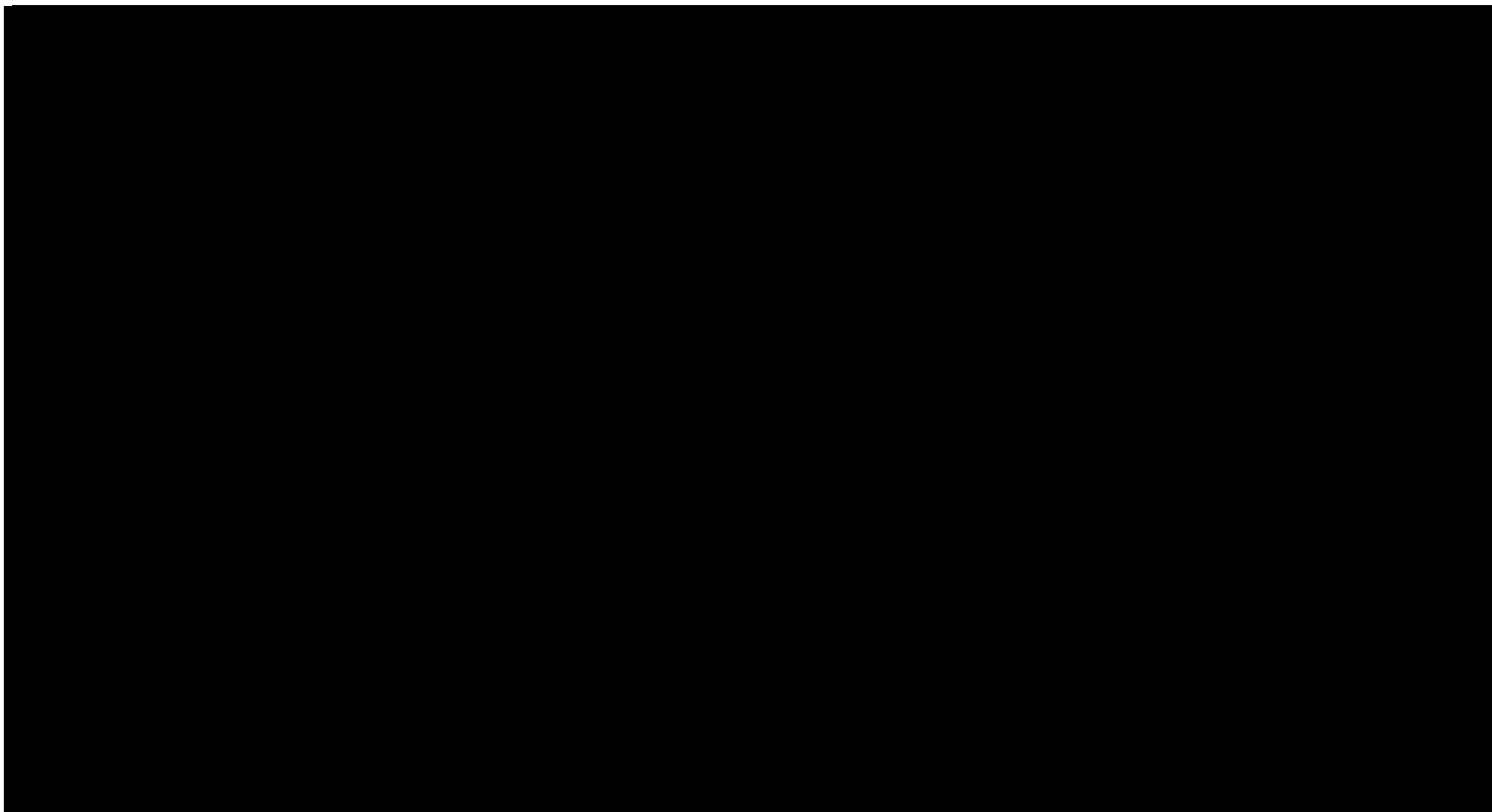




[Redacted text block]

[Large redacted text block]

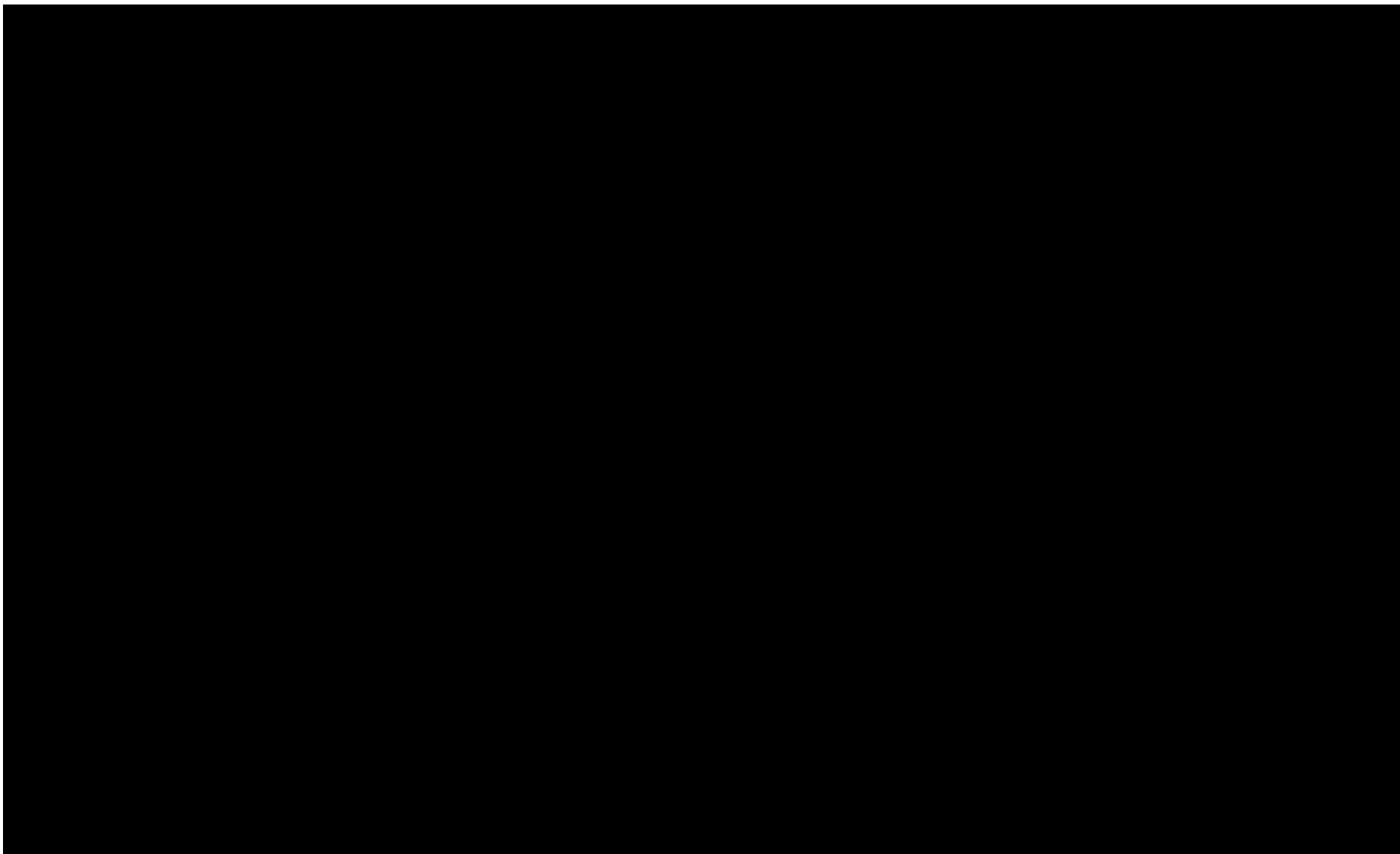


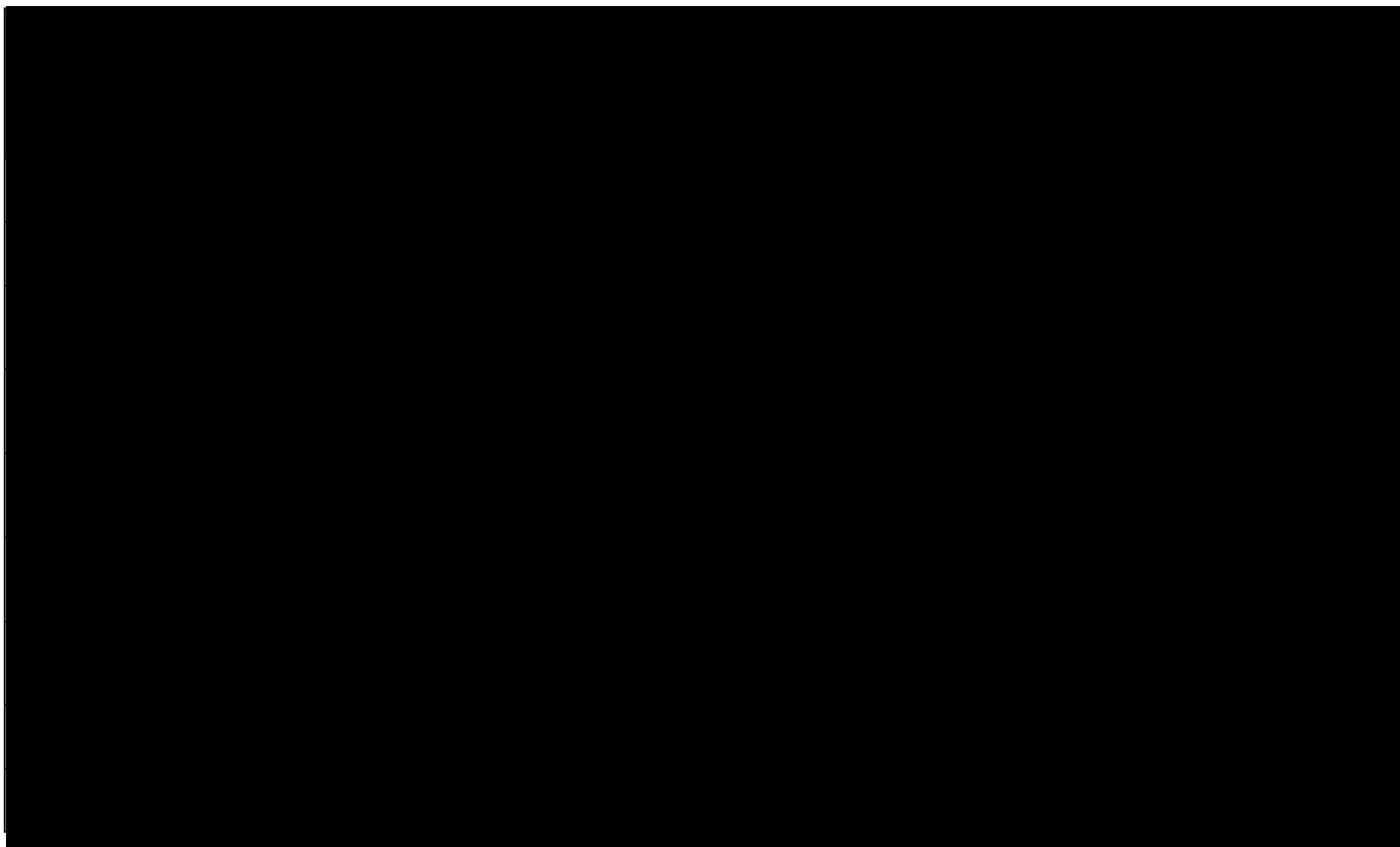


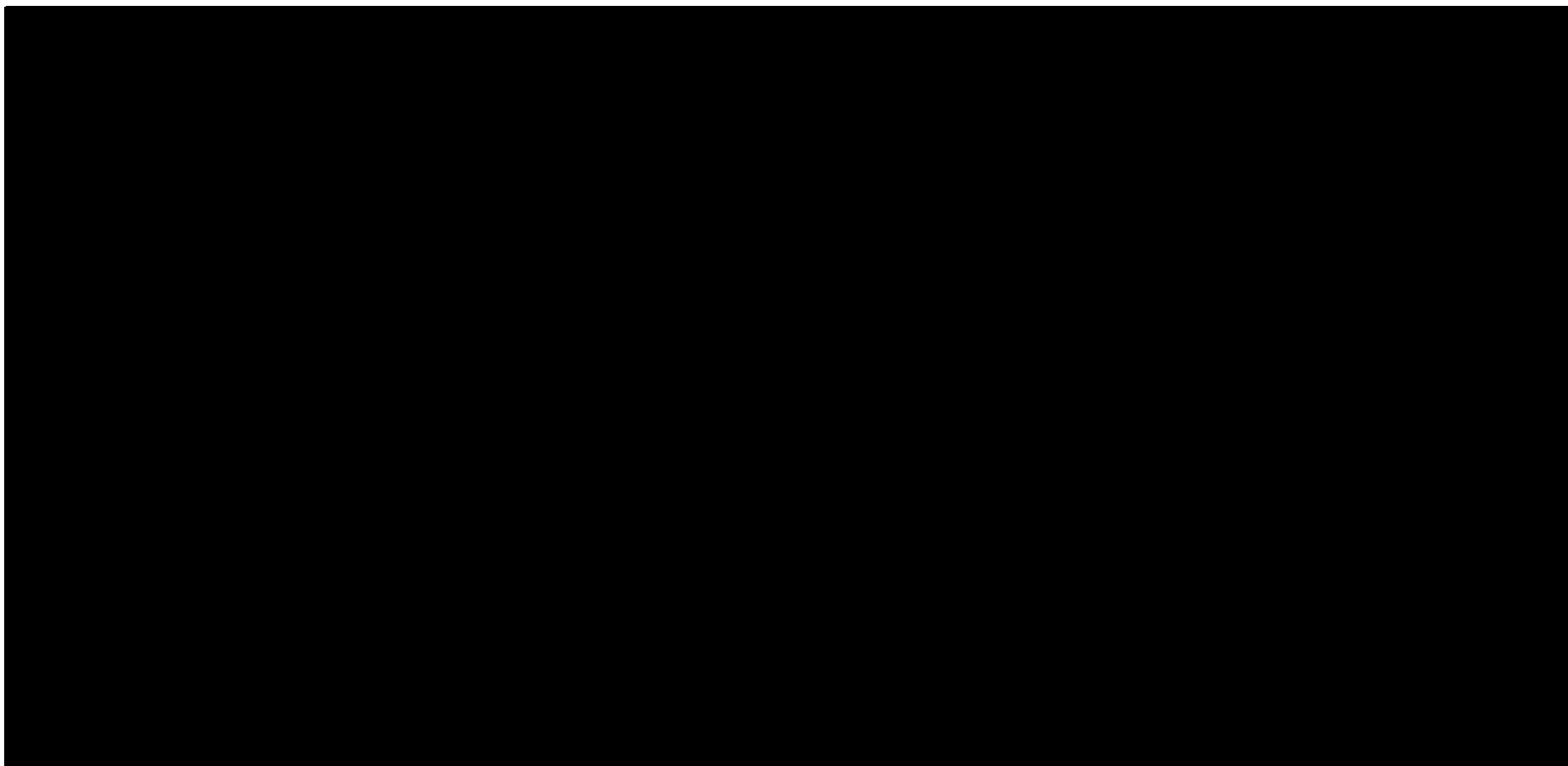
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

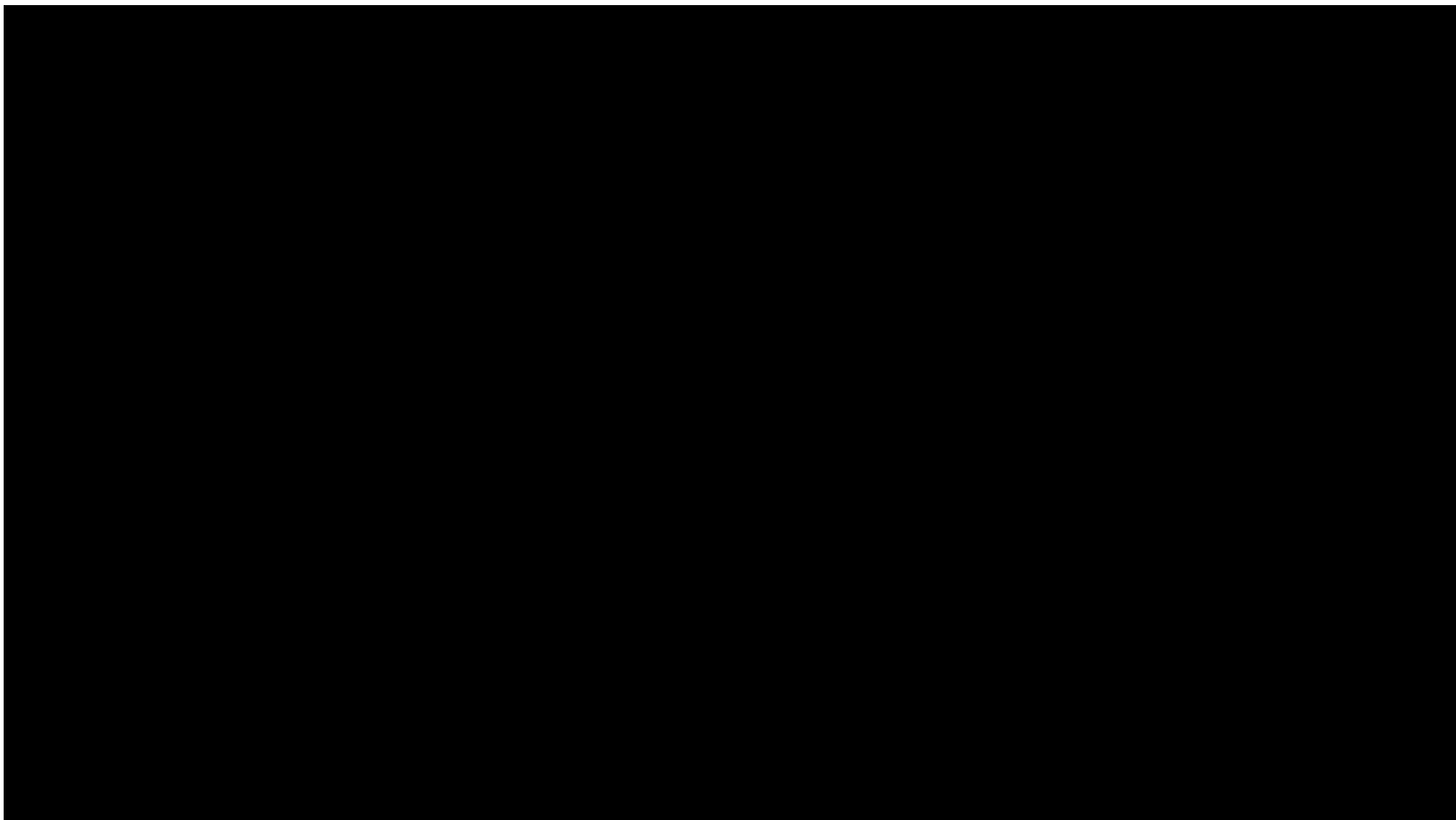


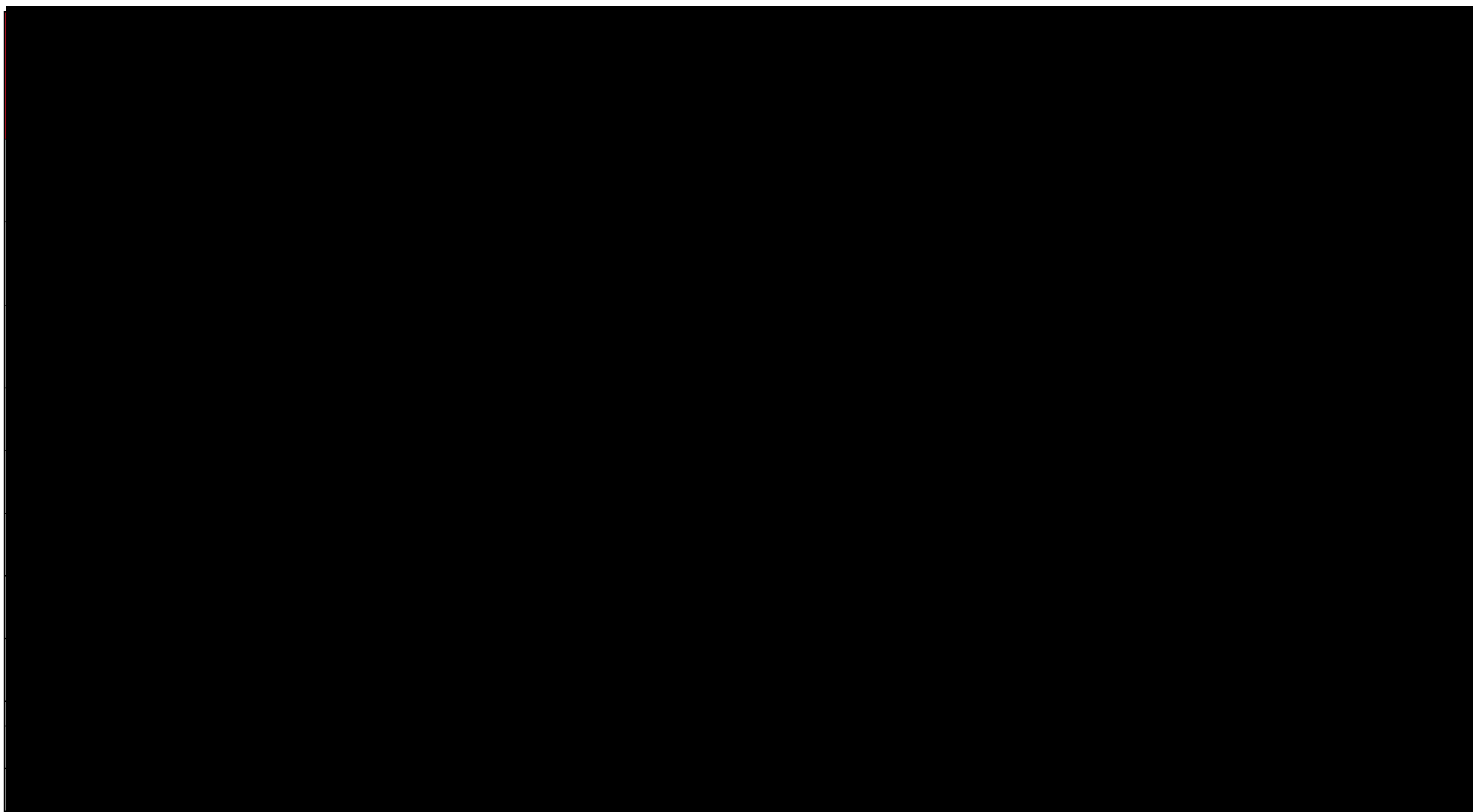




[Redacted text block]

[Large redacted text block]

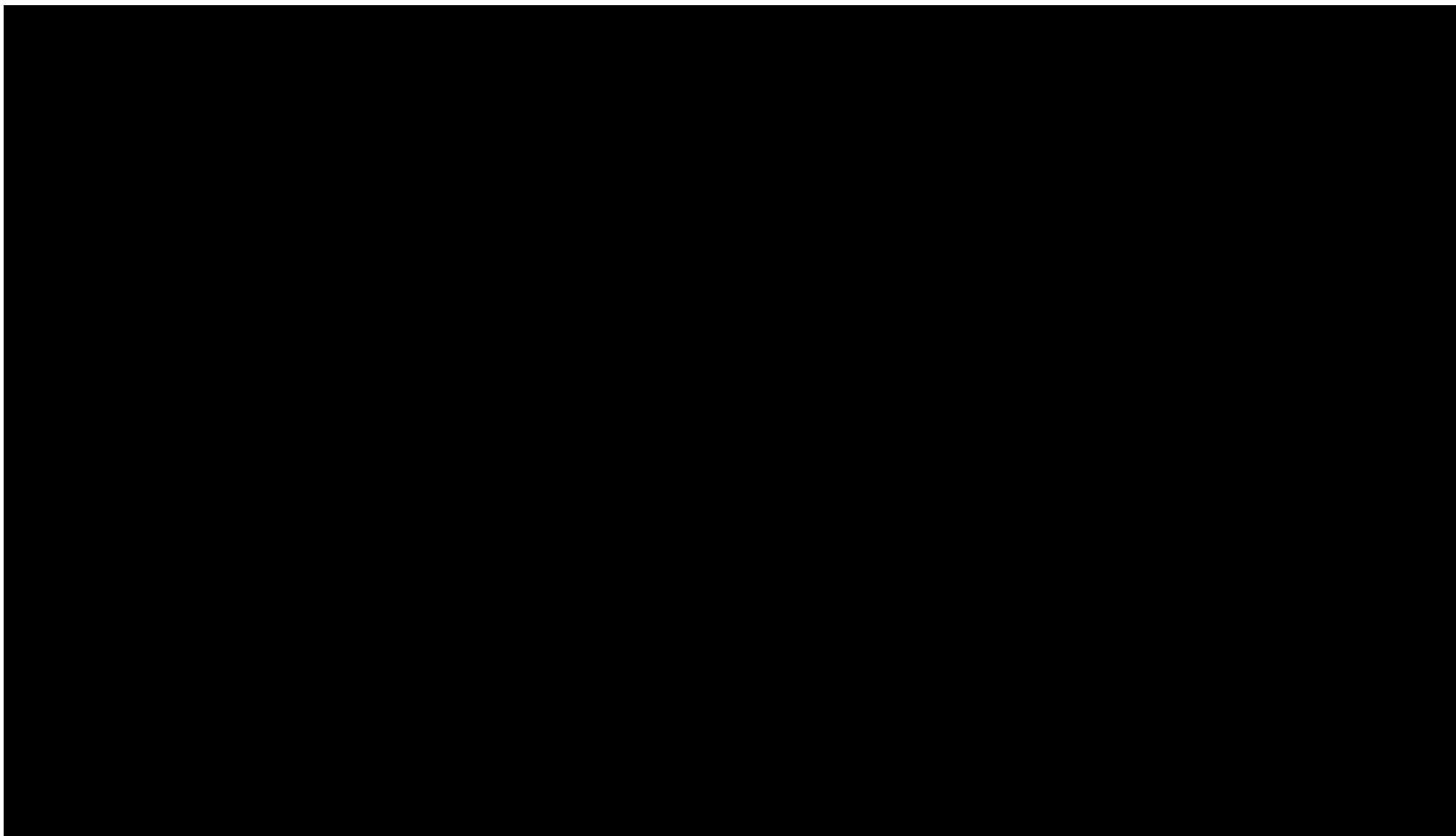


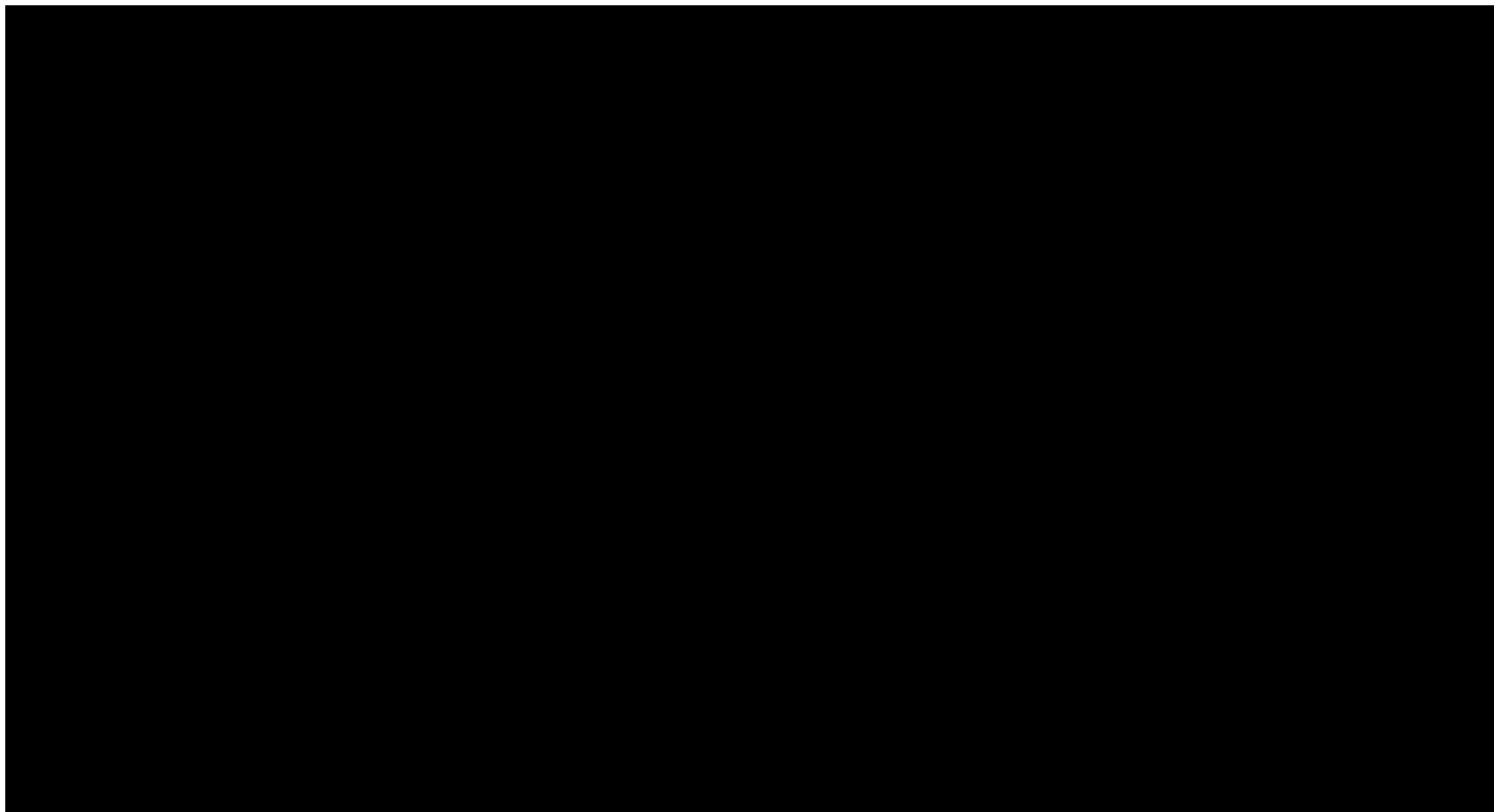


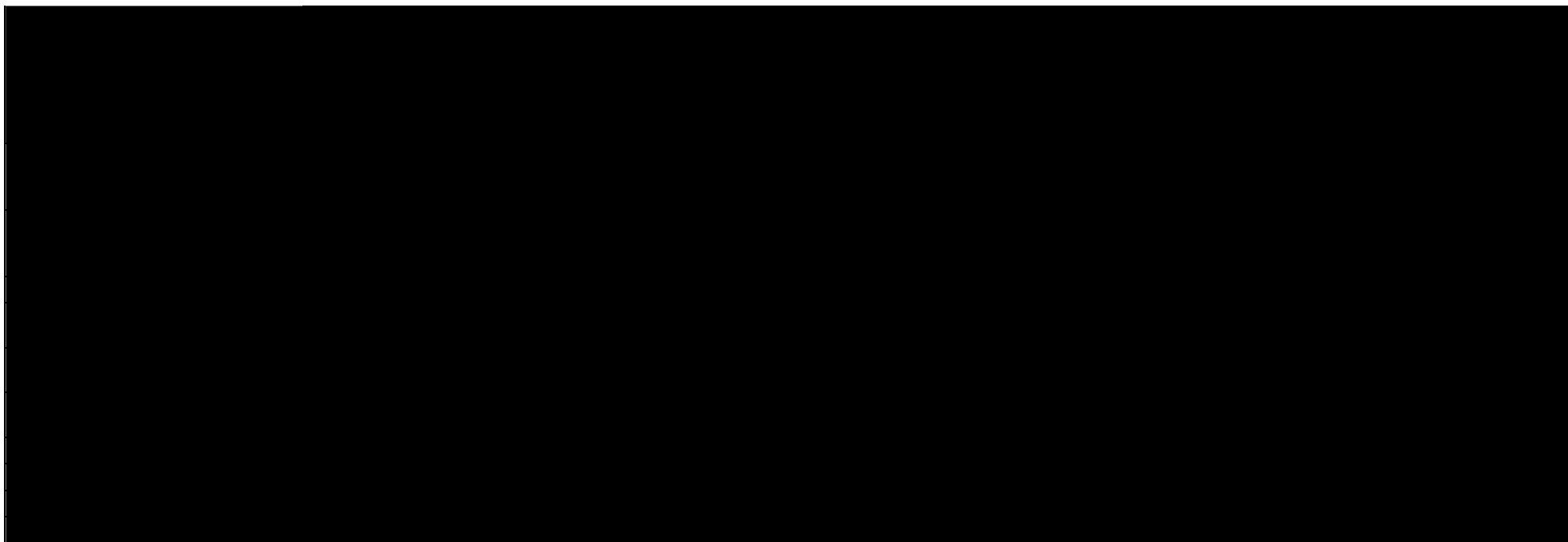
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

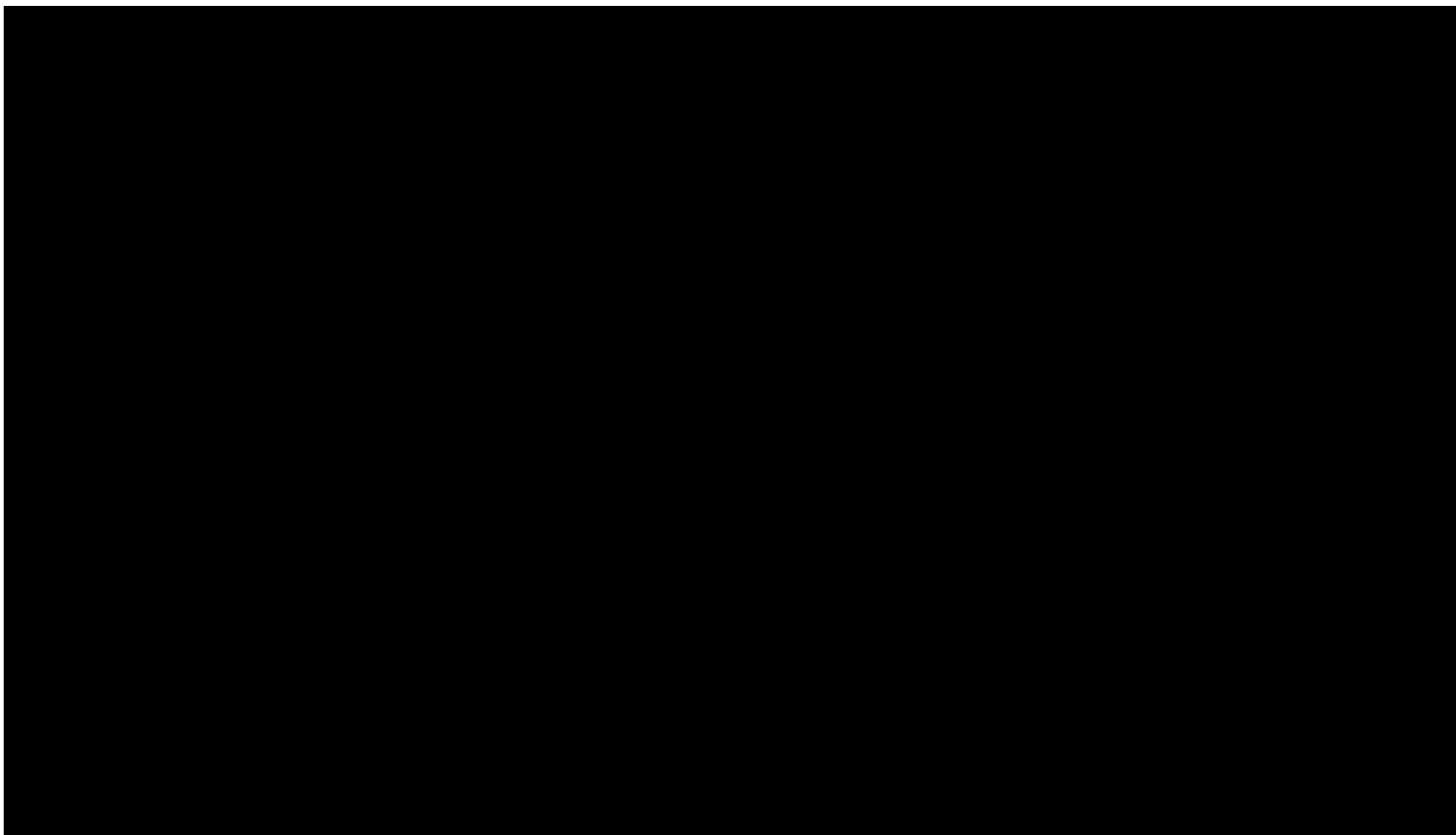


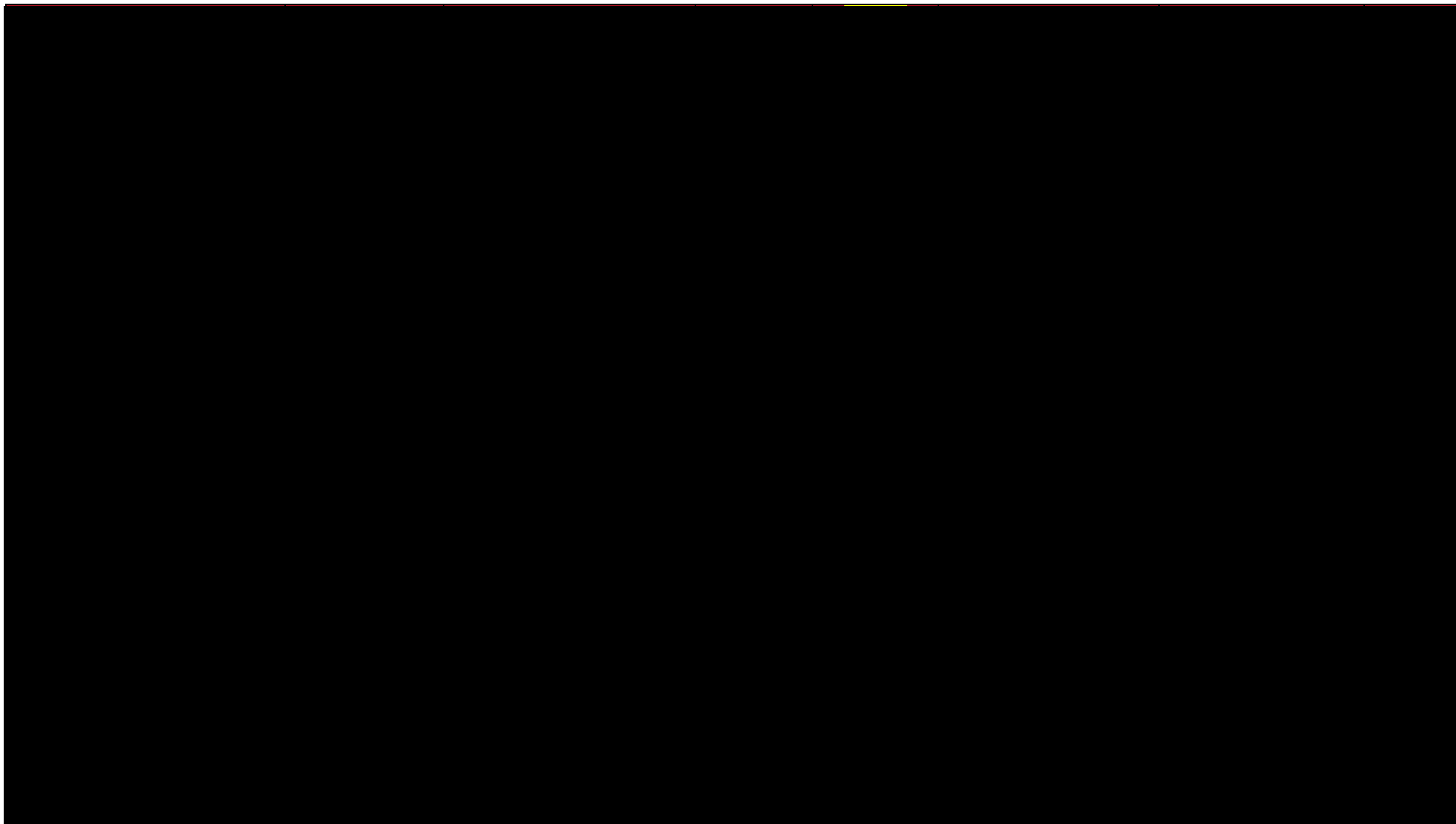


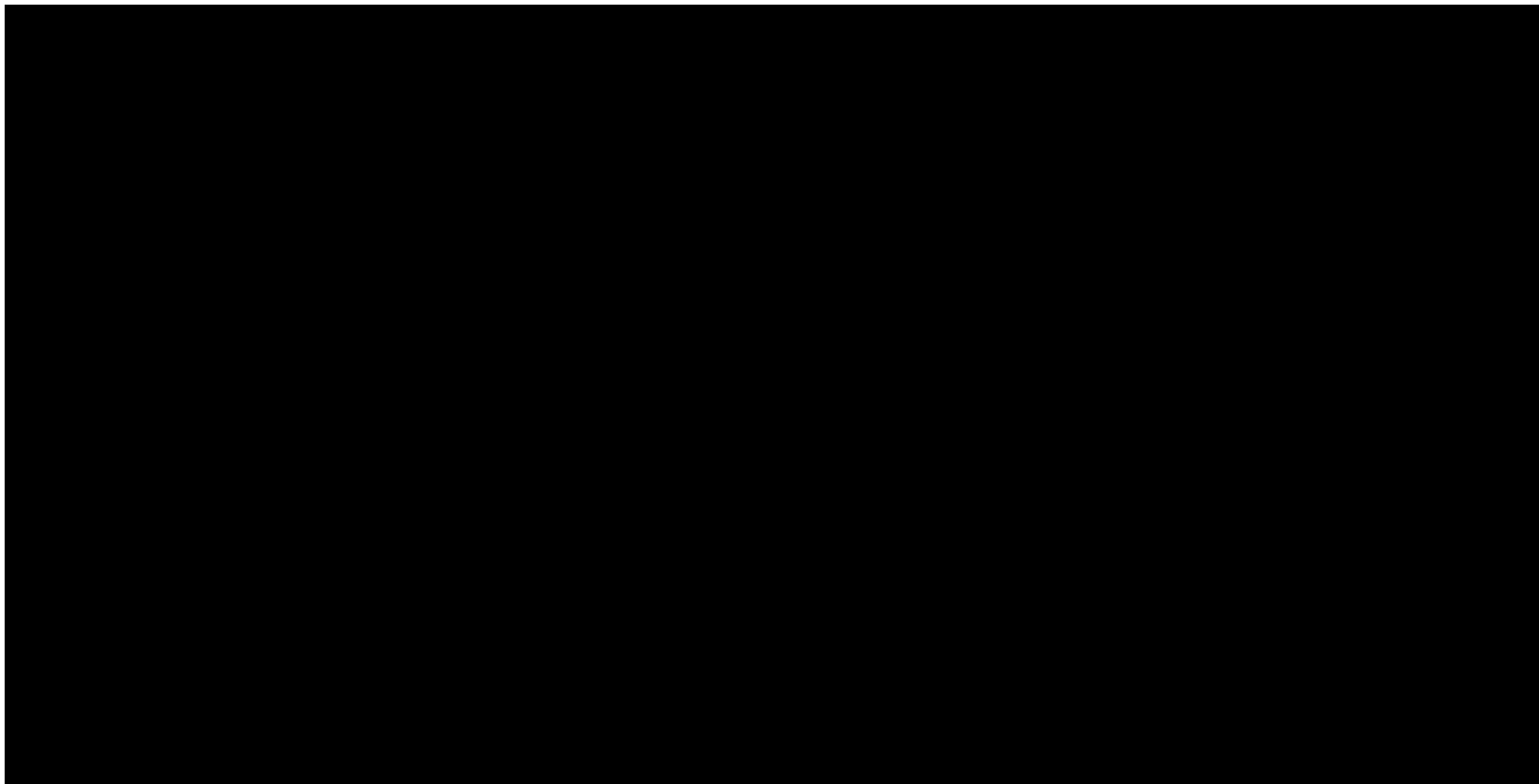


[Redacted text block]

[Redacted text block]





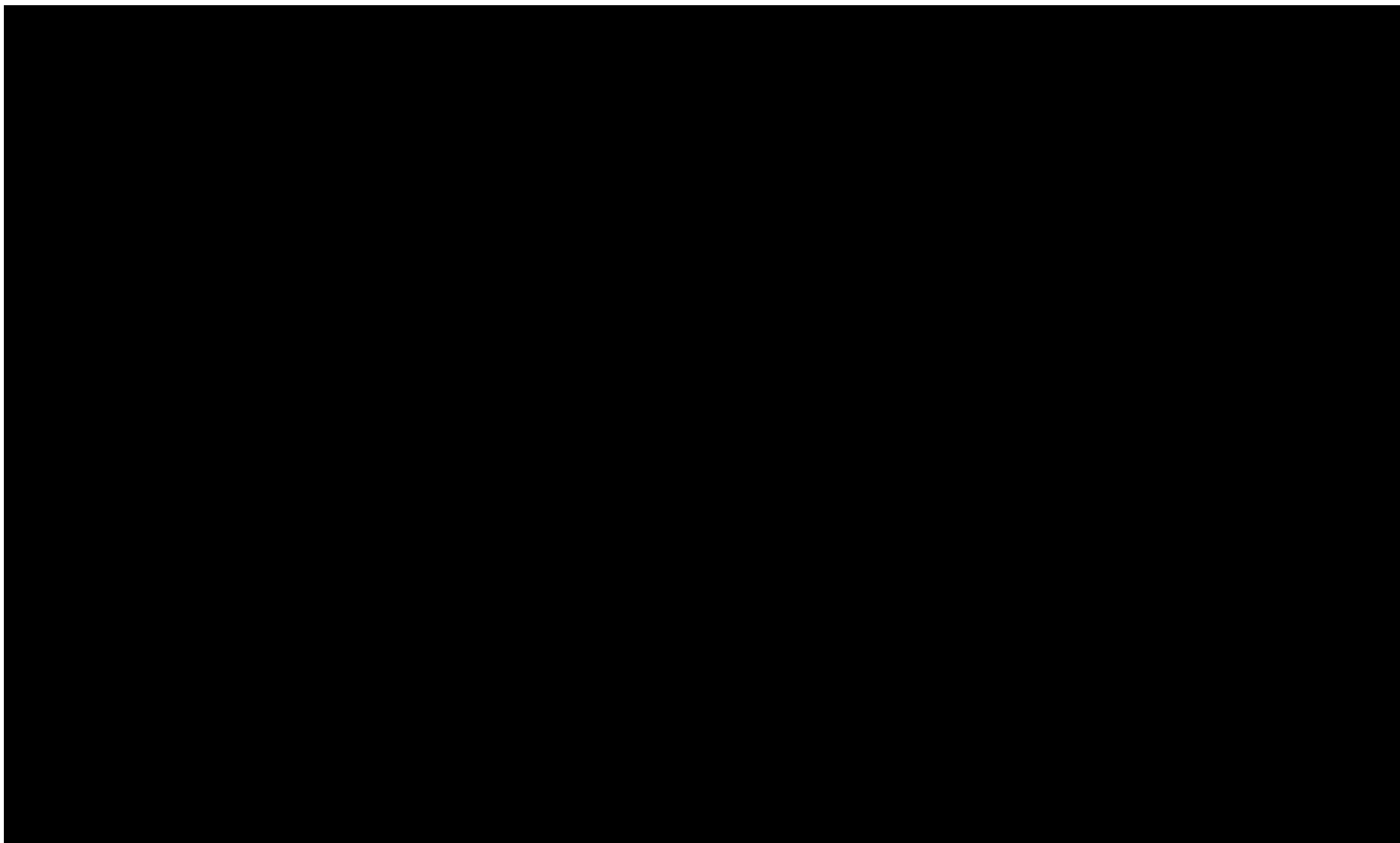


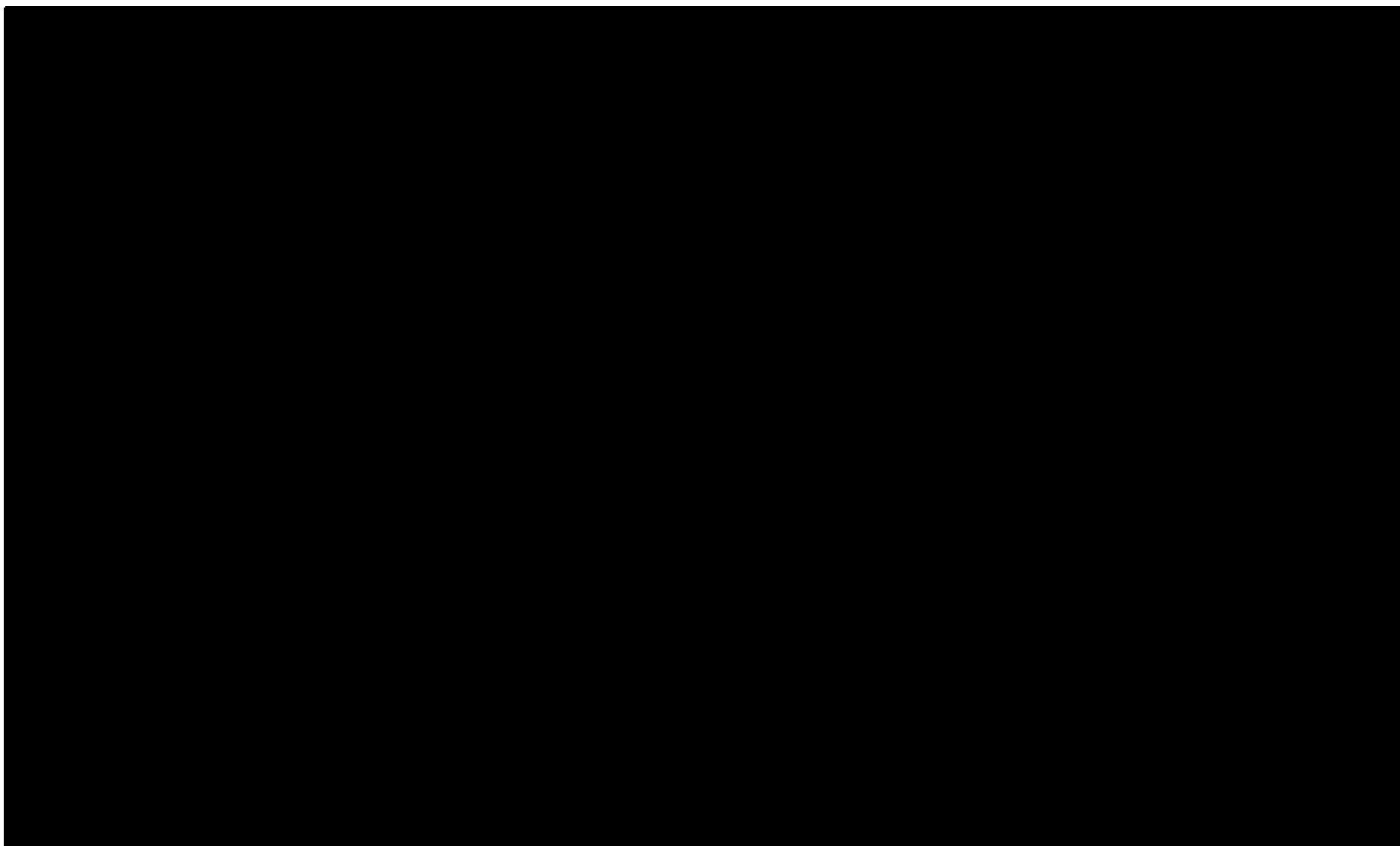
[REDACTED]

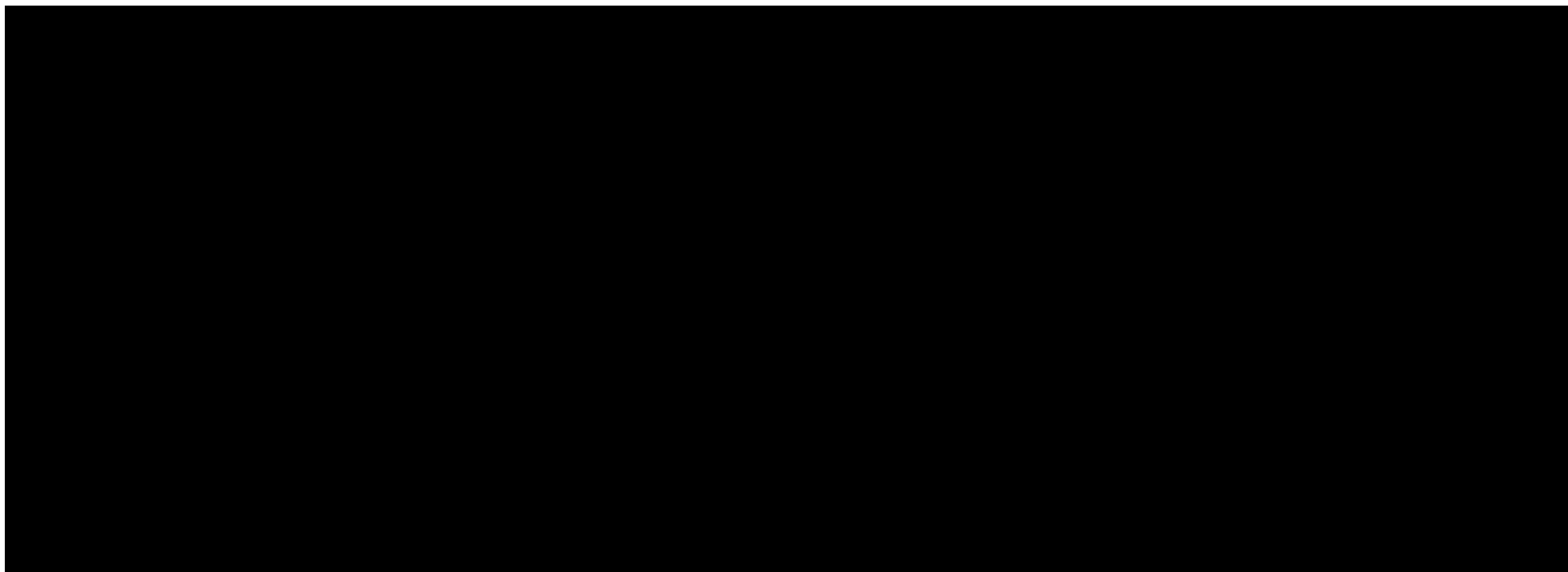
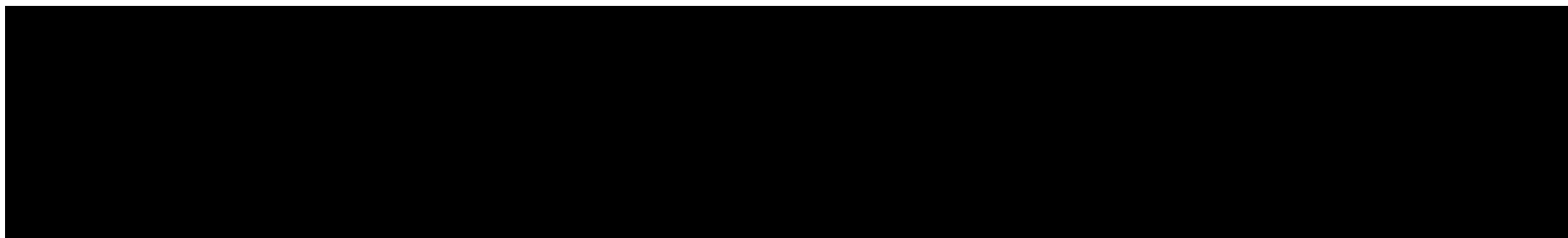
[REDACTED]

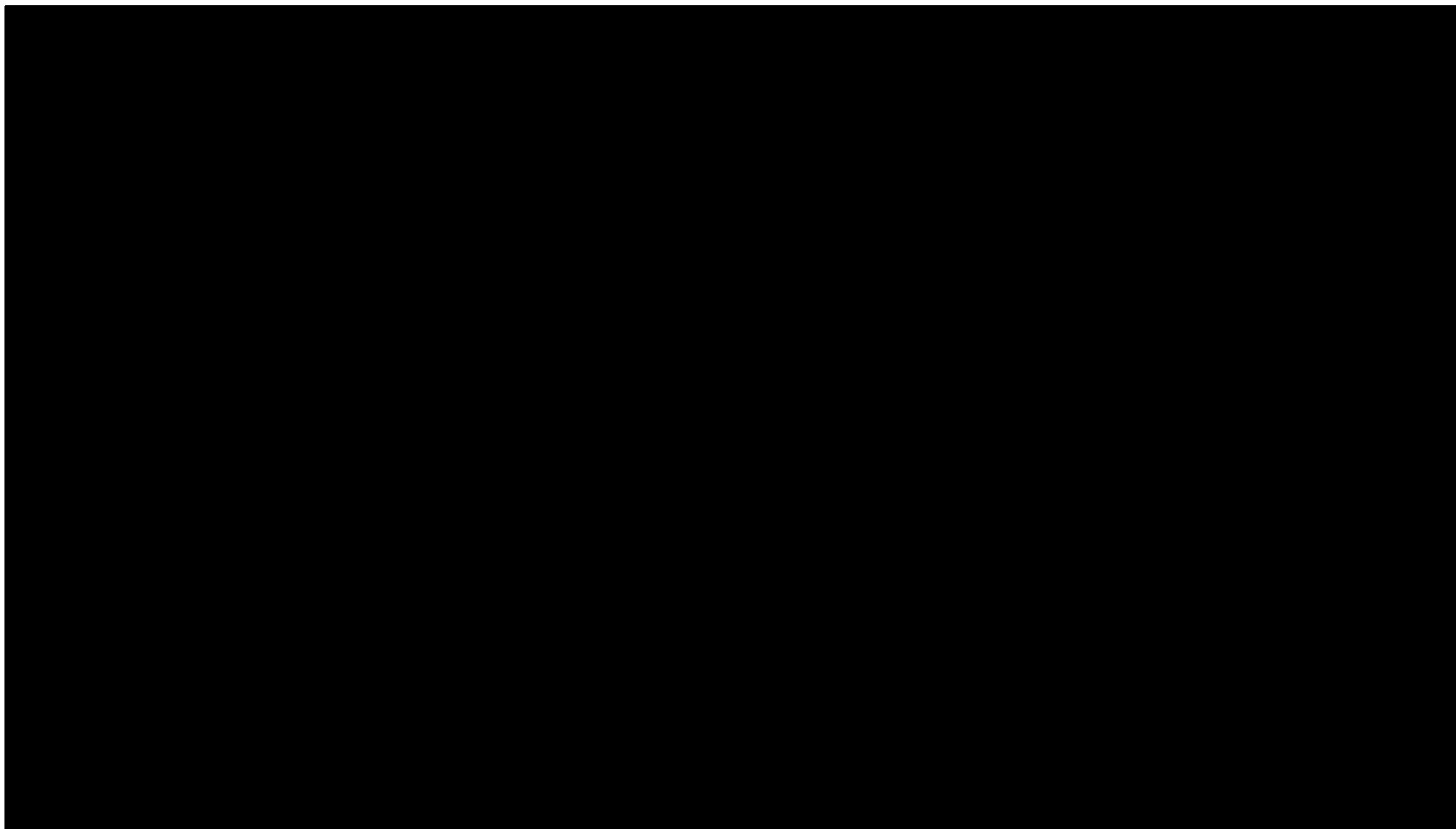
[REDACTED]

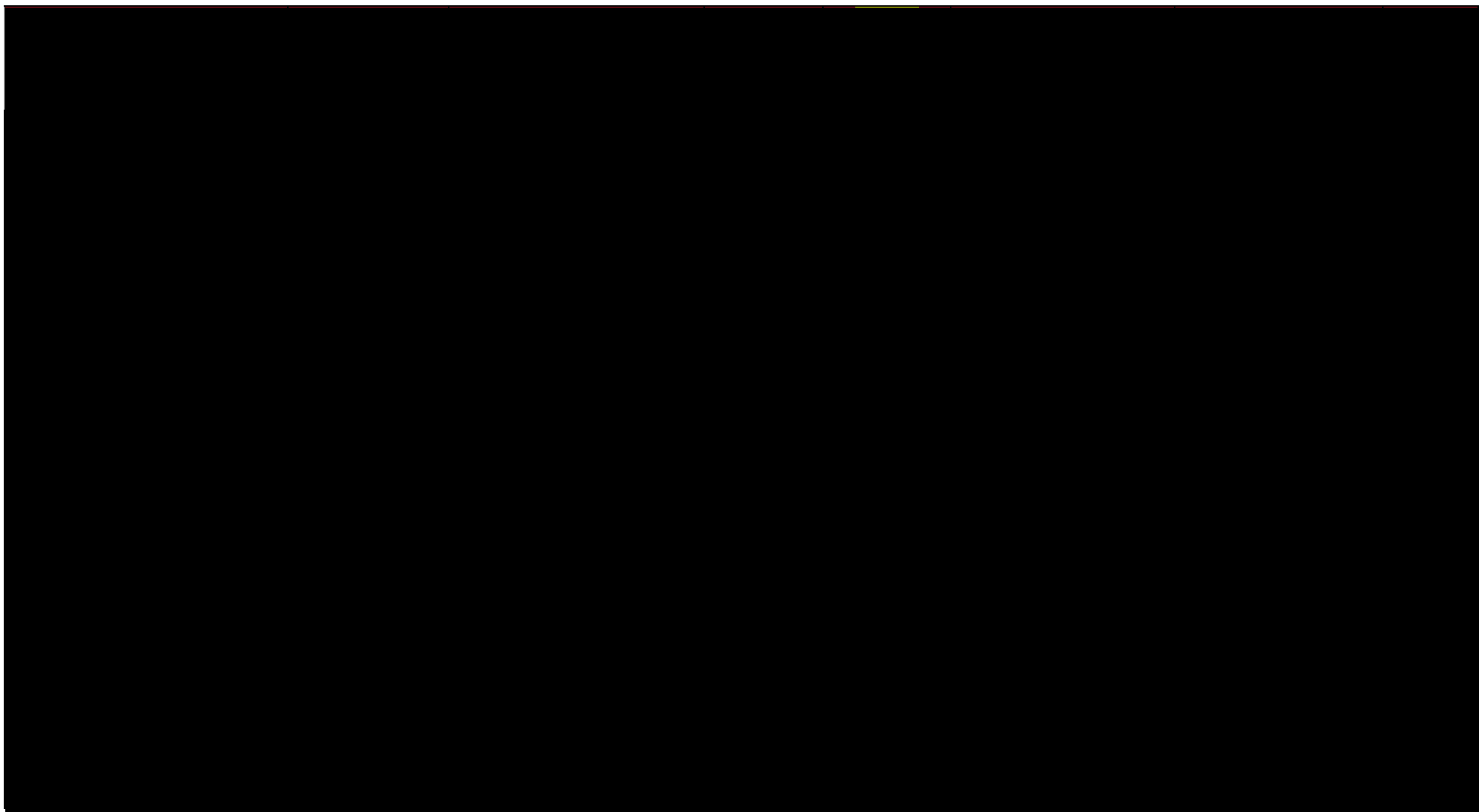
[REDACTED]

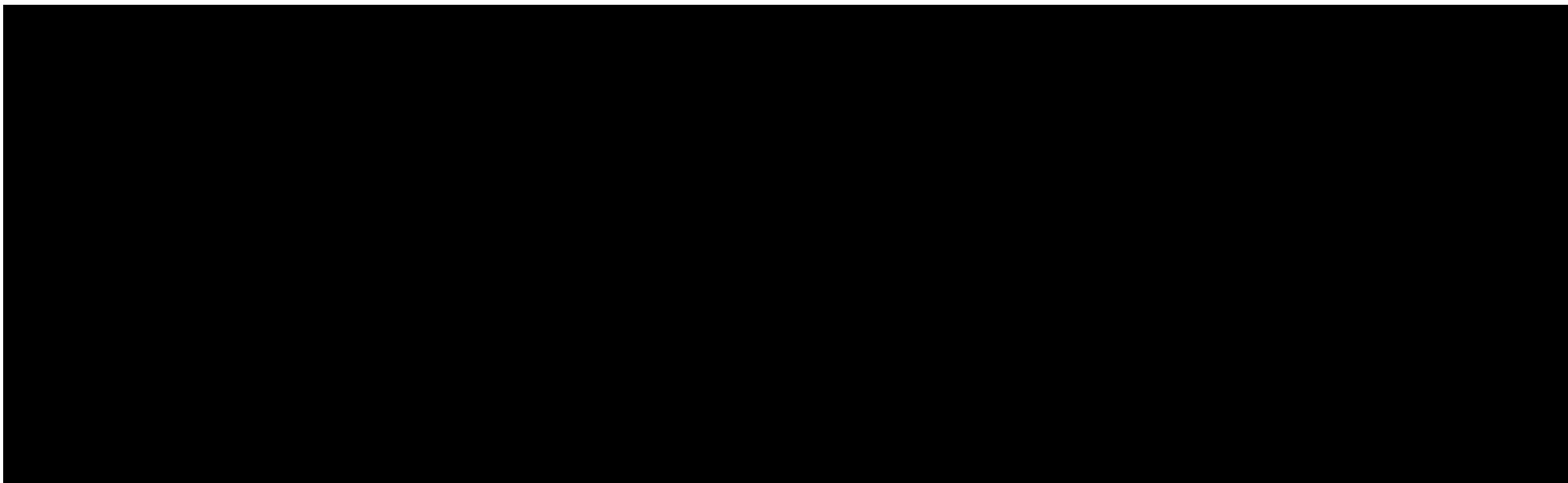






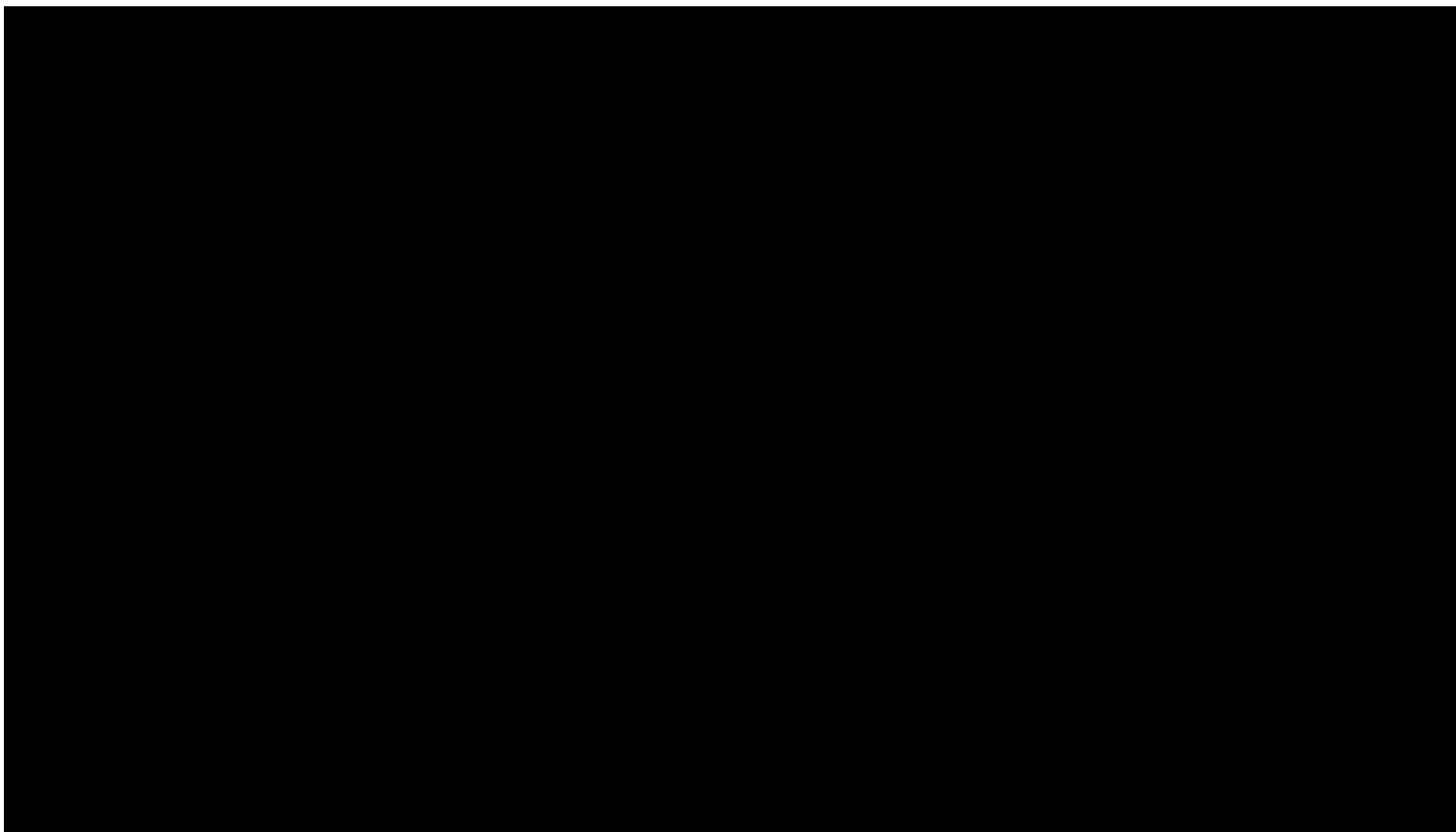


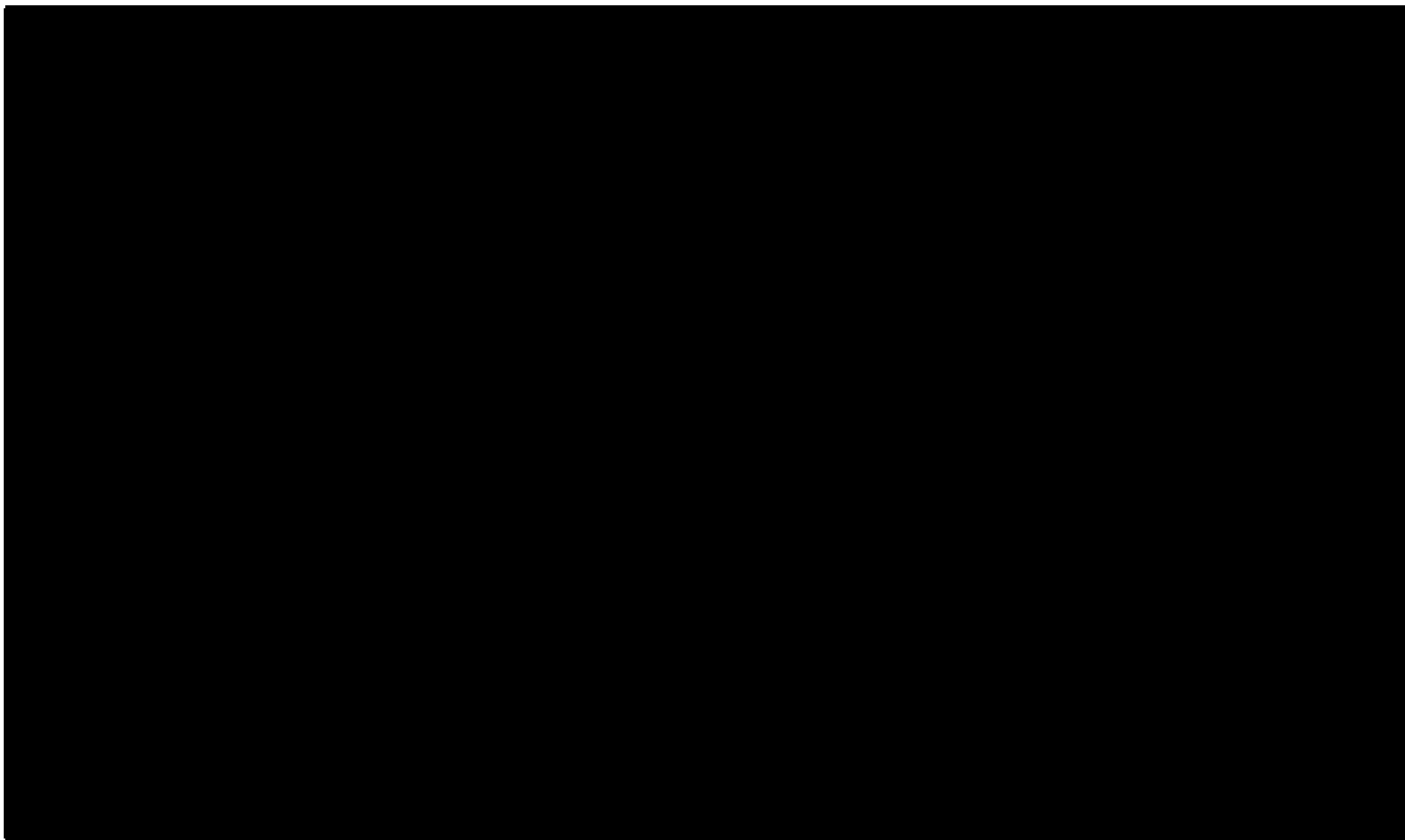


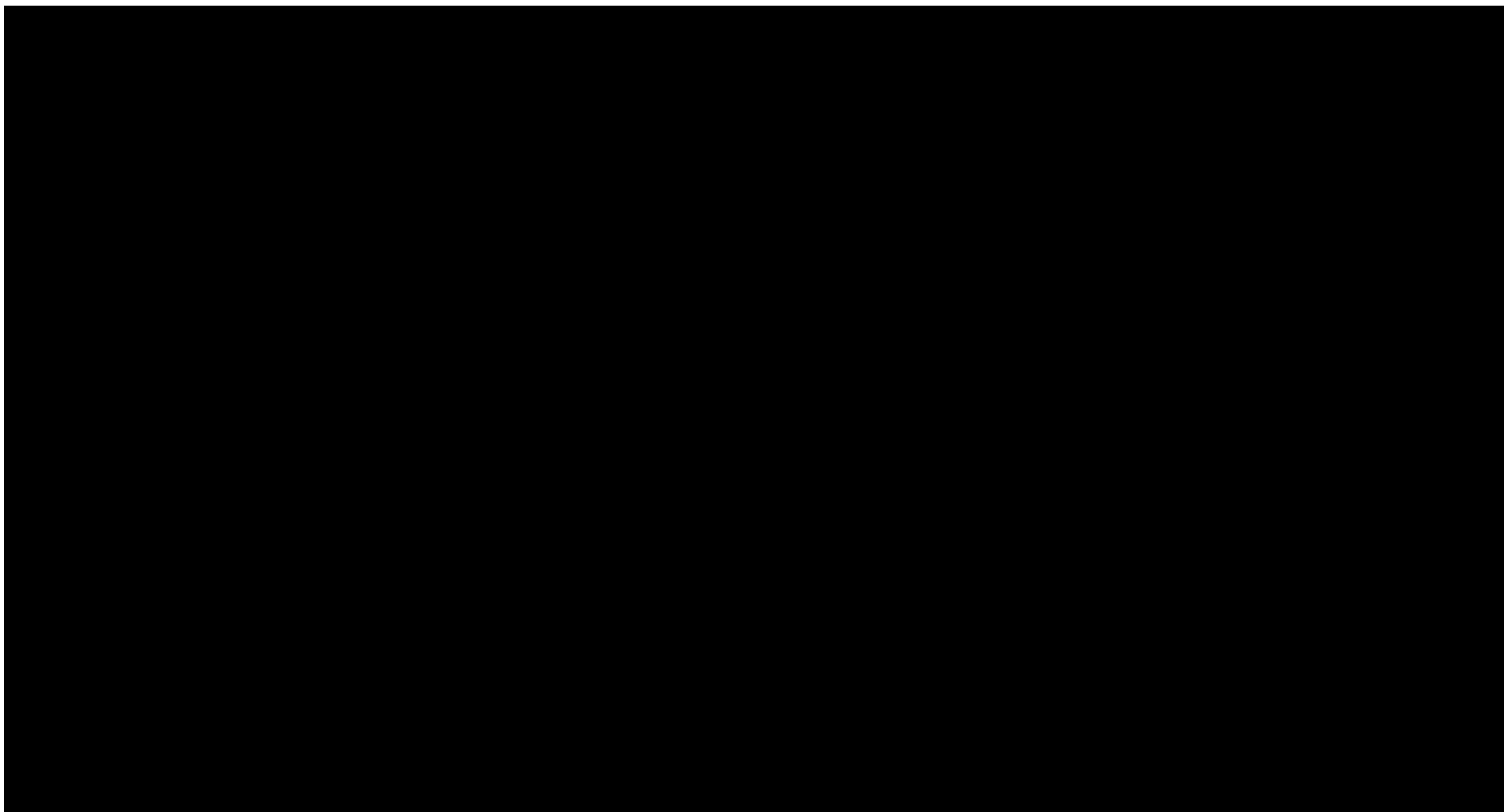


[Redacted text block]

[Redacted text block]

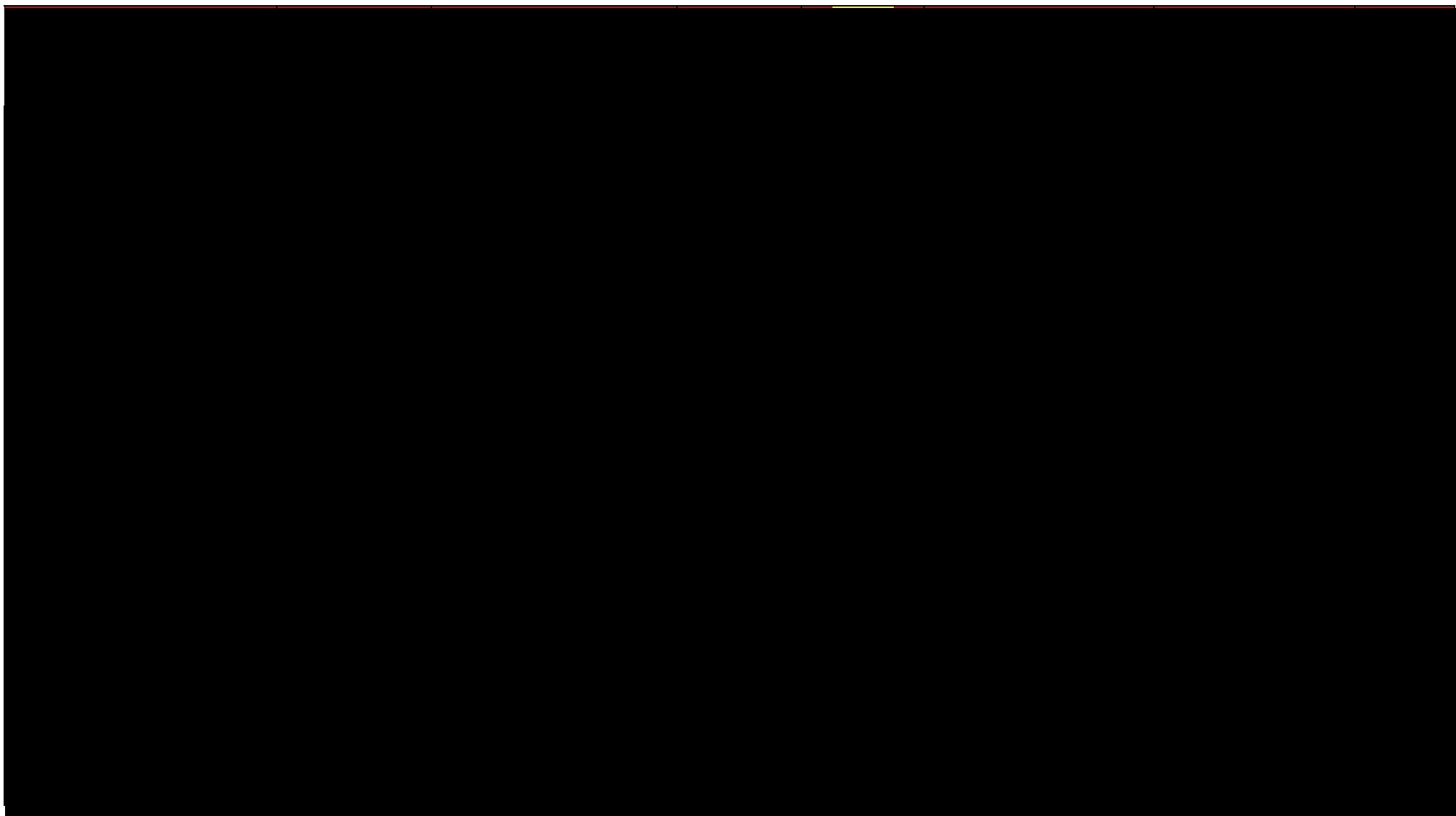


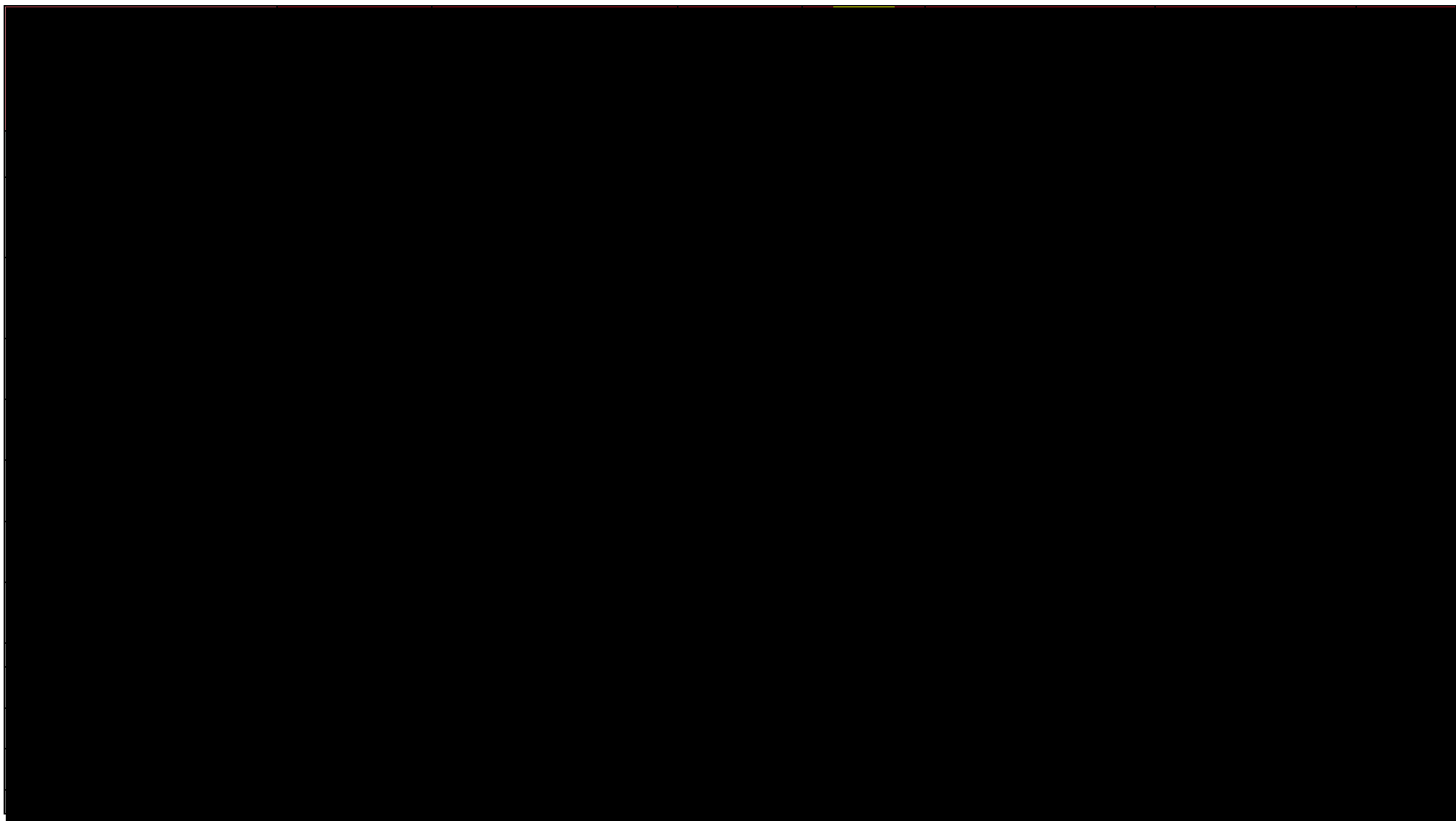




[Redacted text block]

[Large redacted text block]

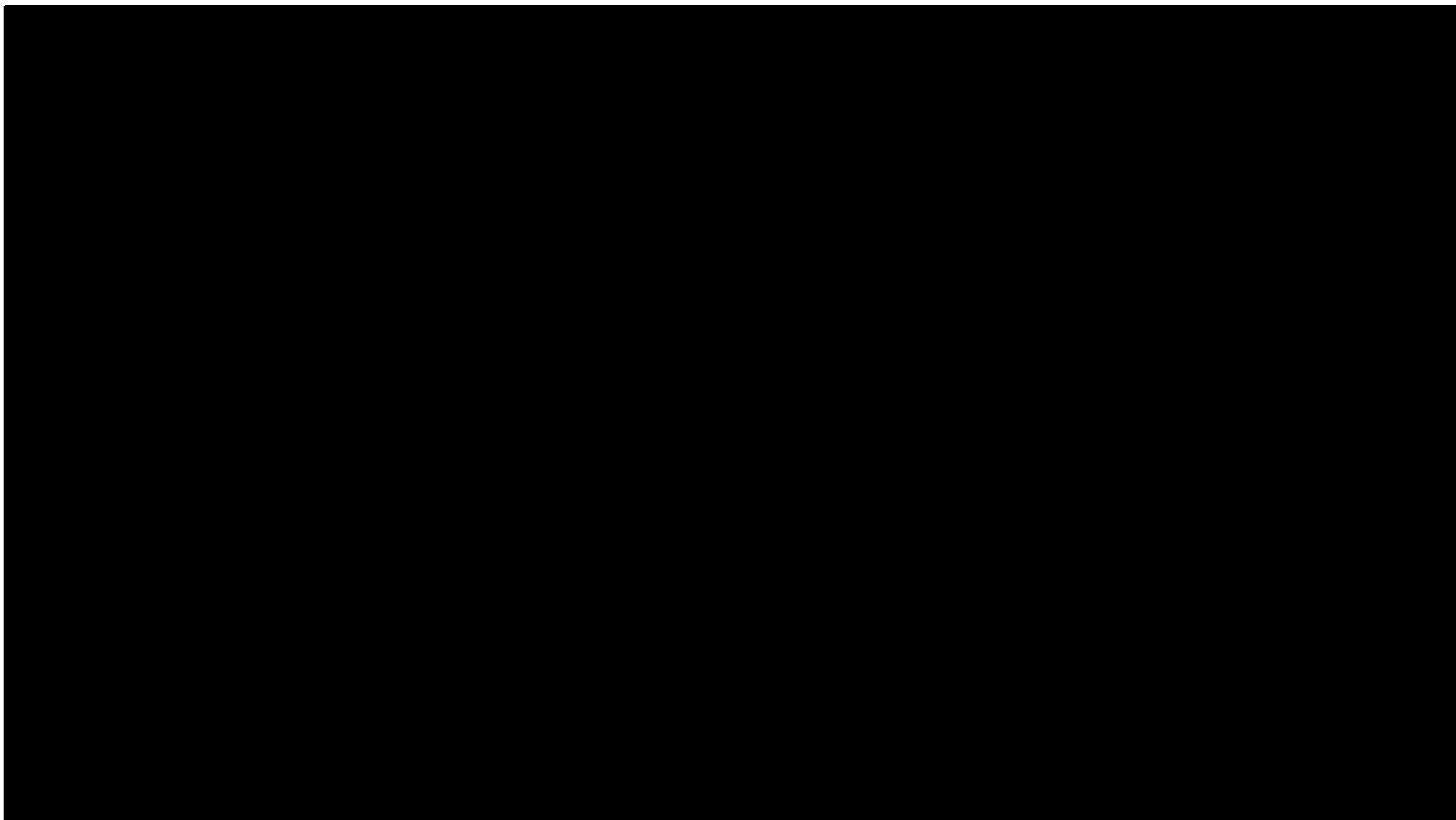


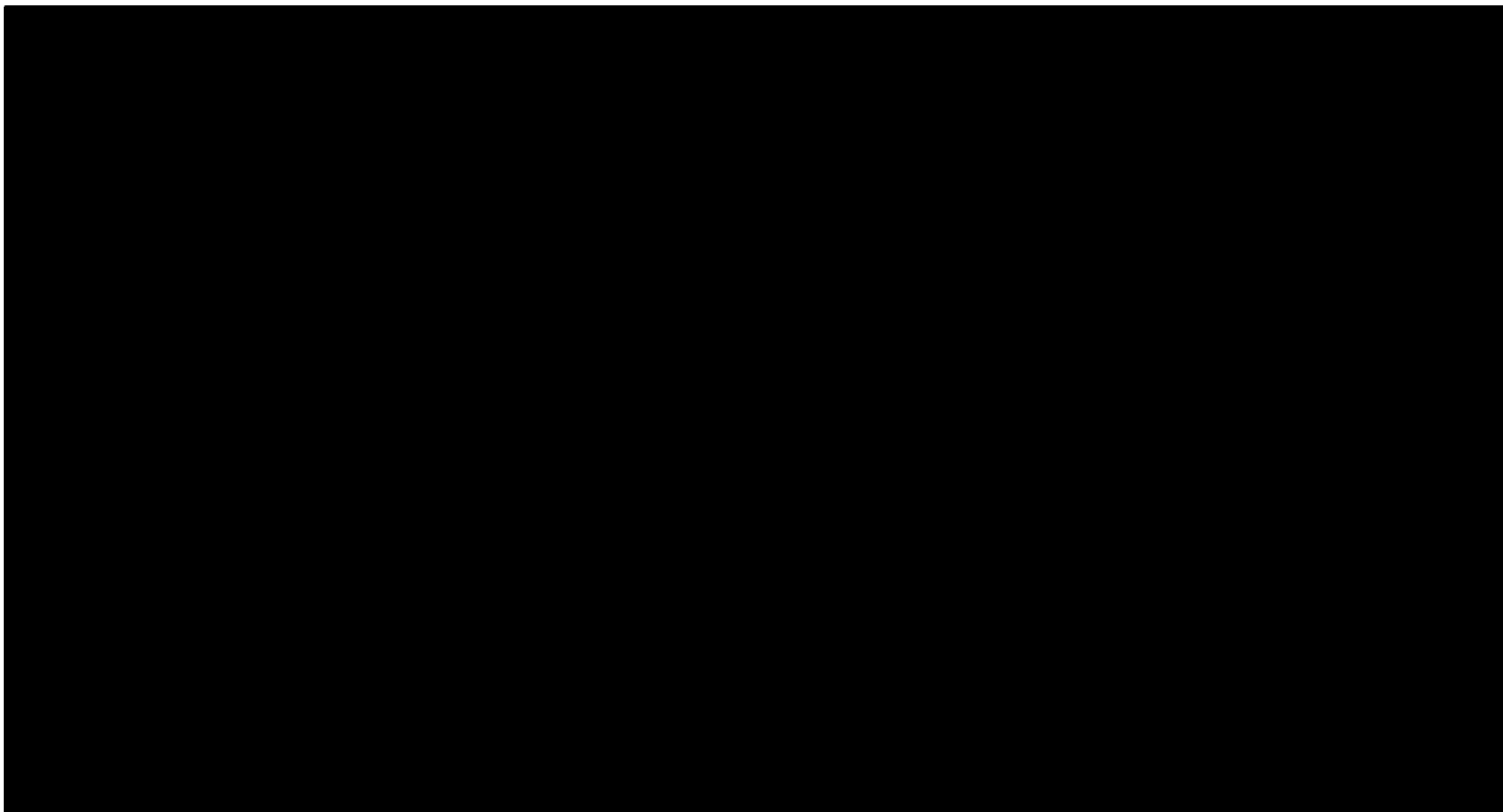


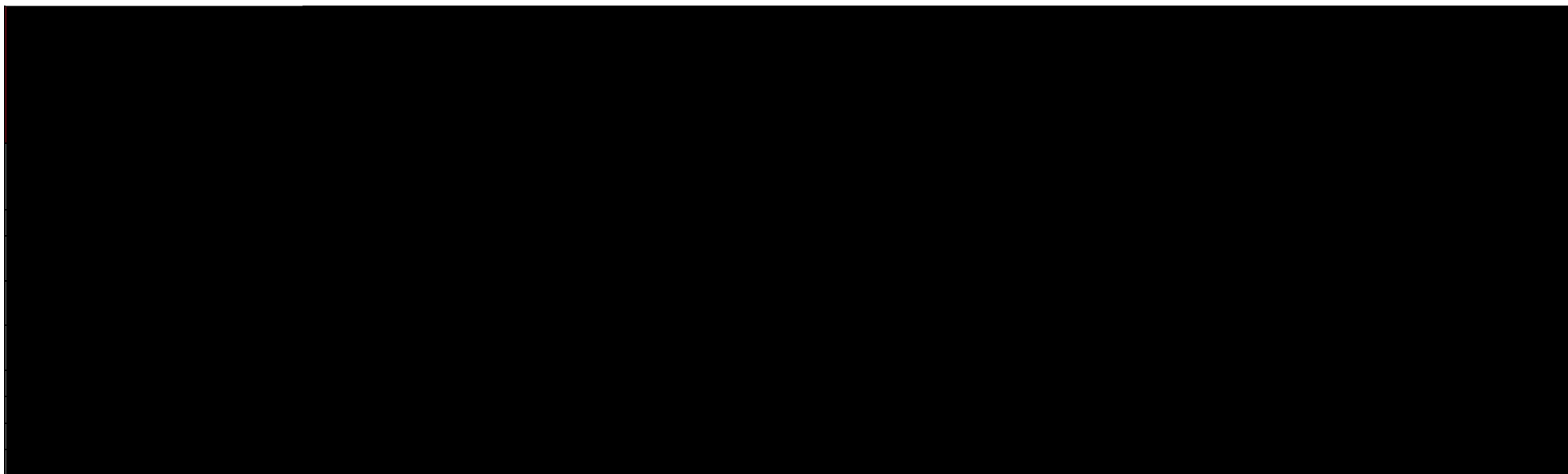
[Redacted content]

[Redacted content]

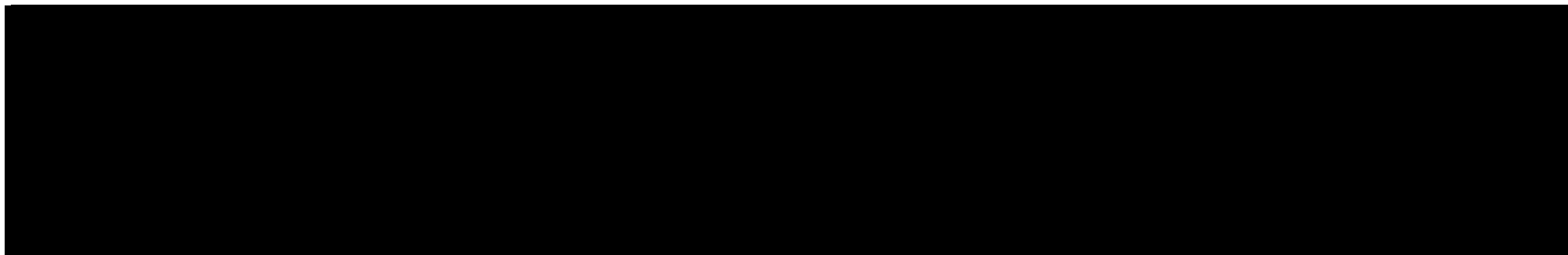
[Redacted content]

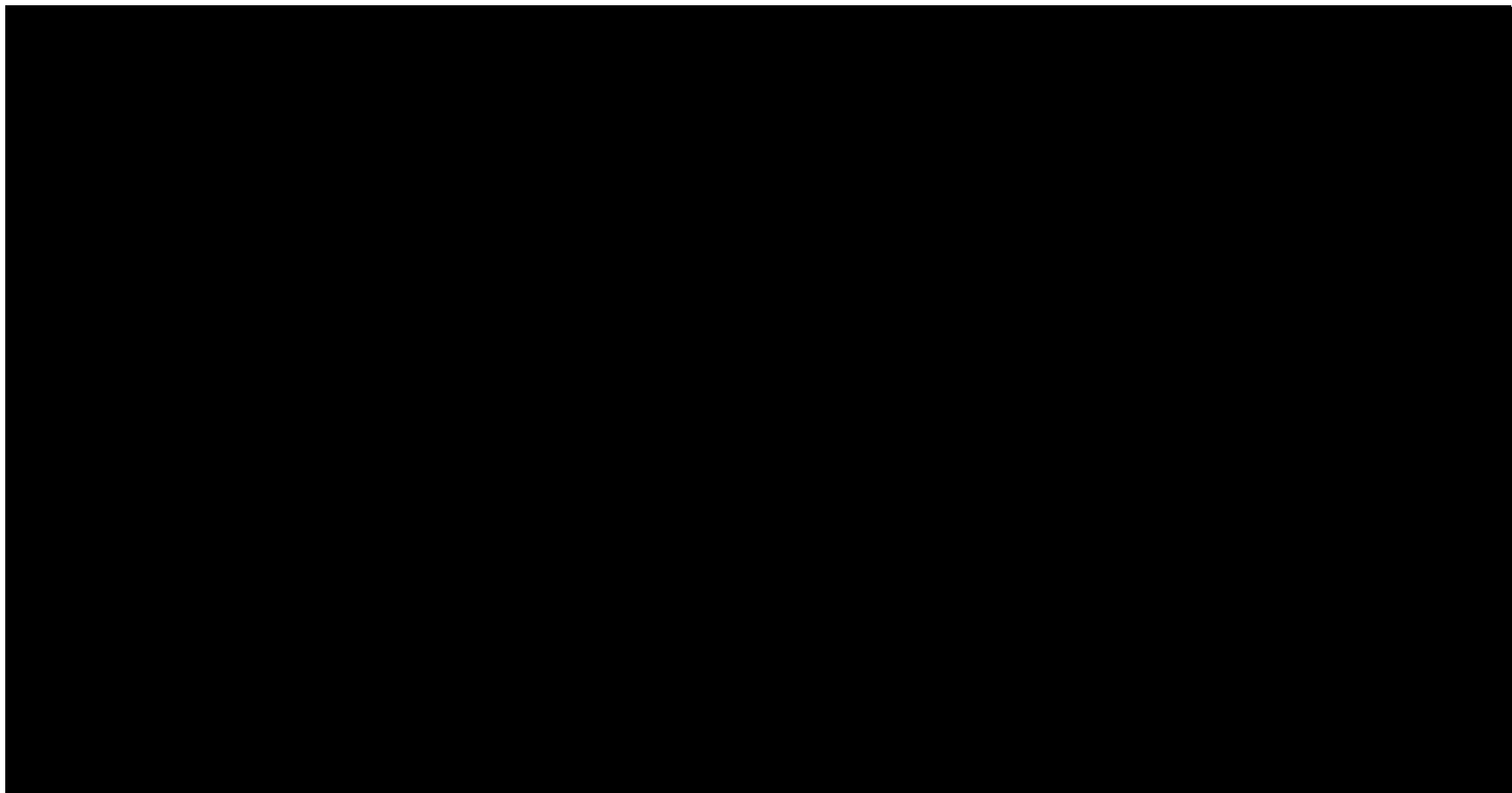


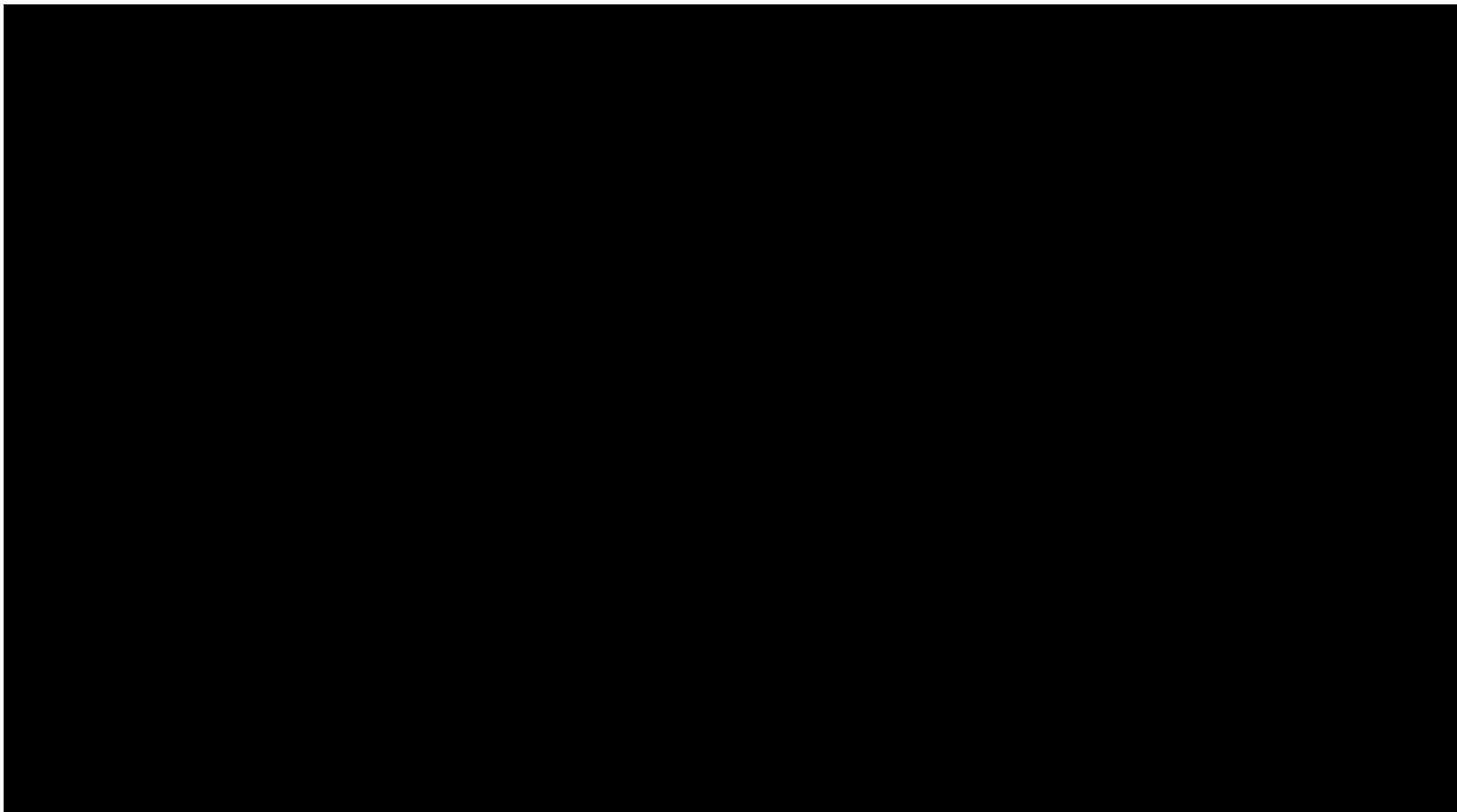


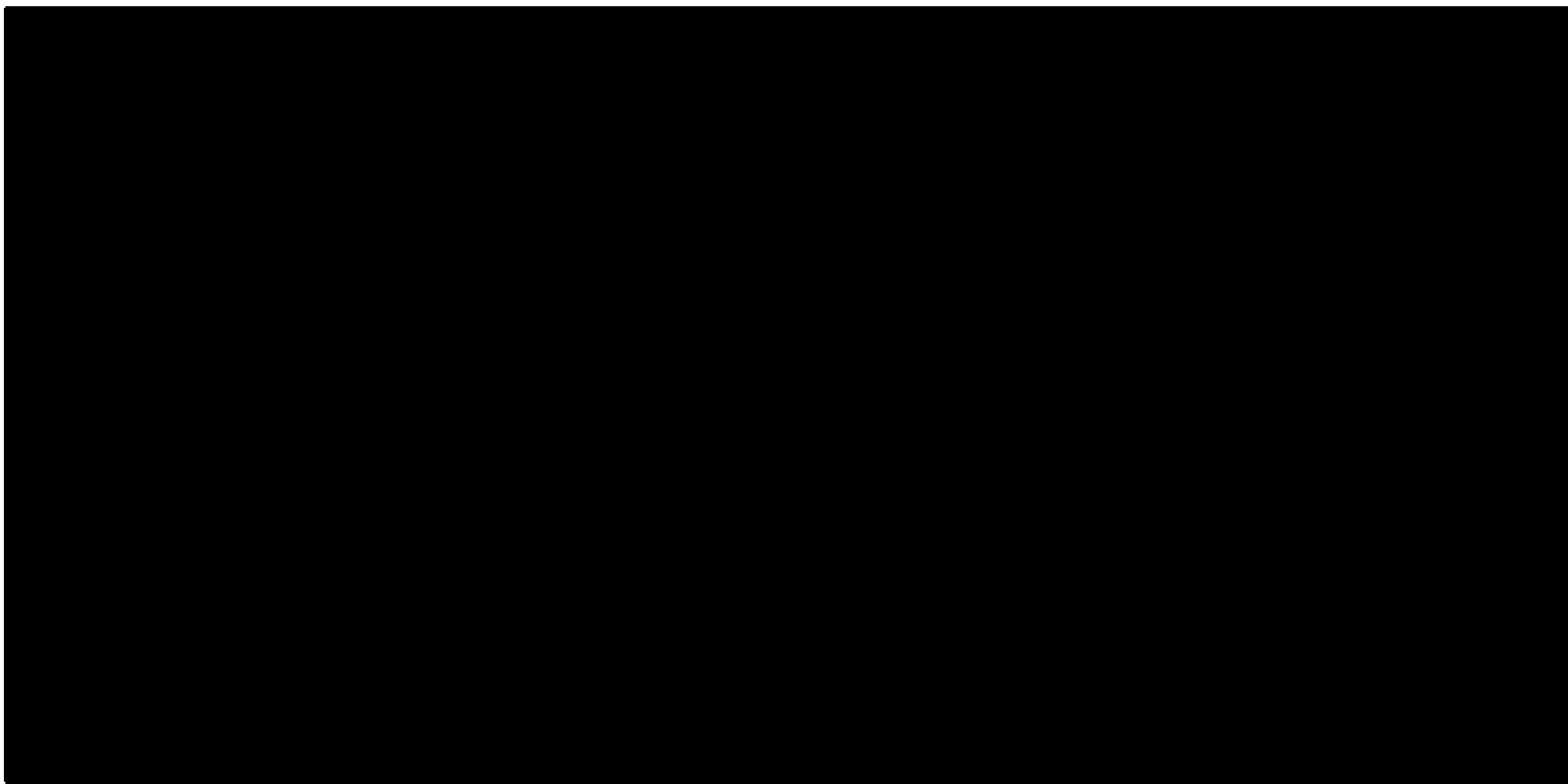


[Redacted text block]

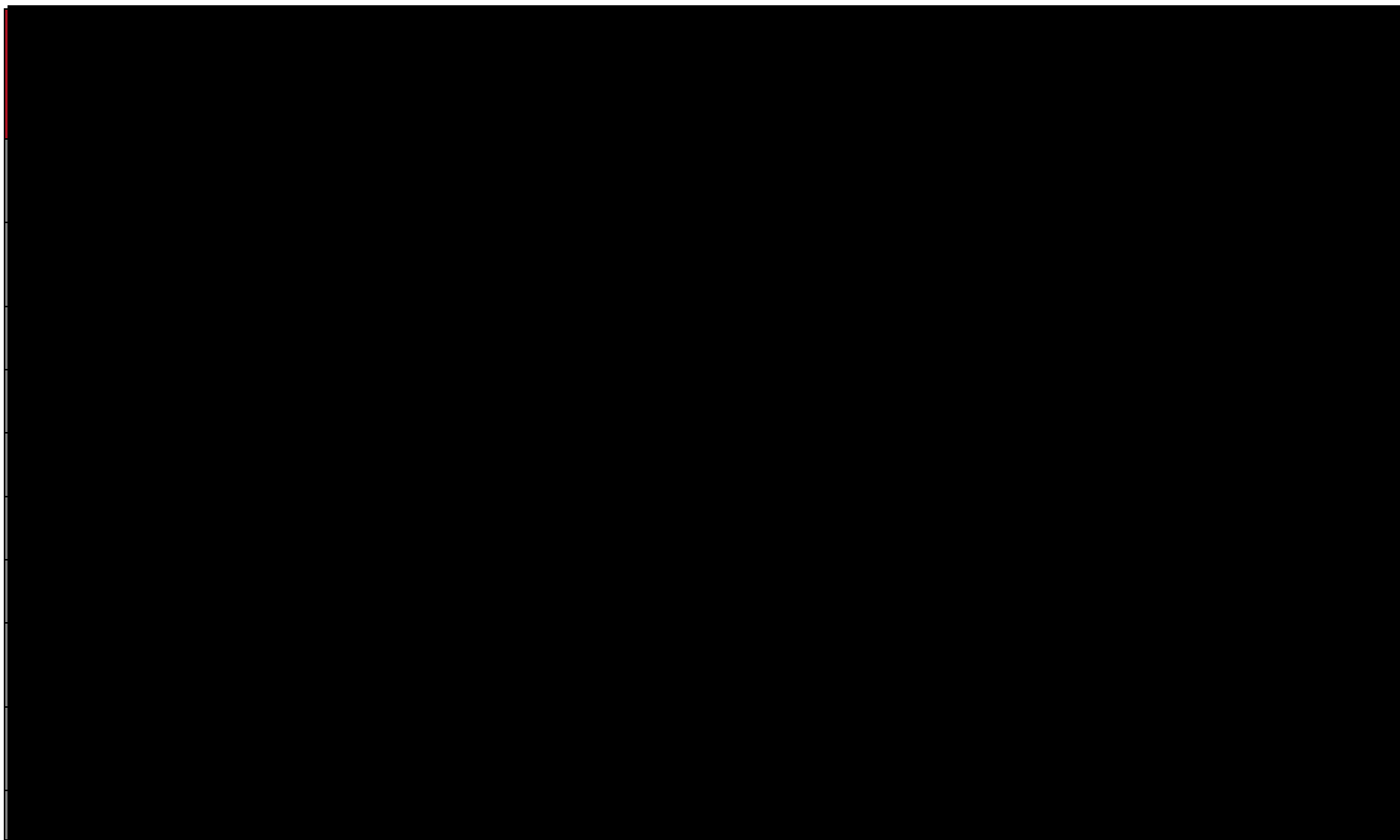


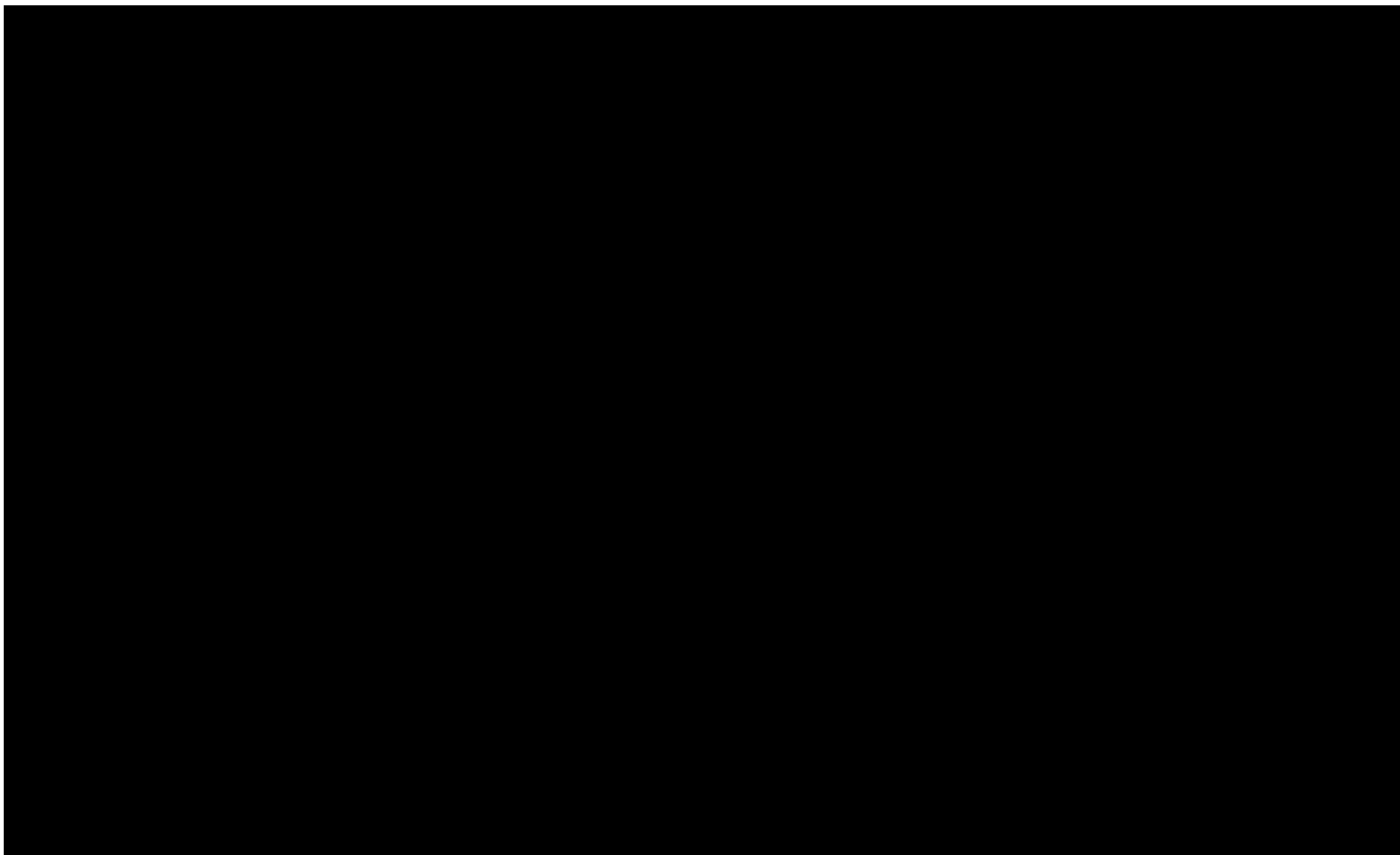


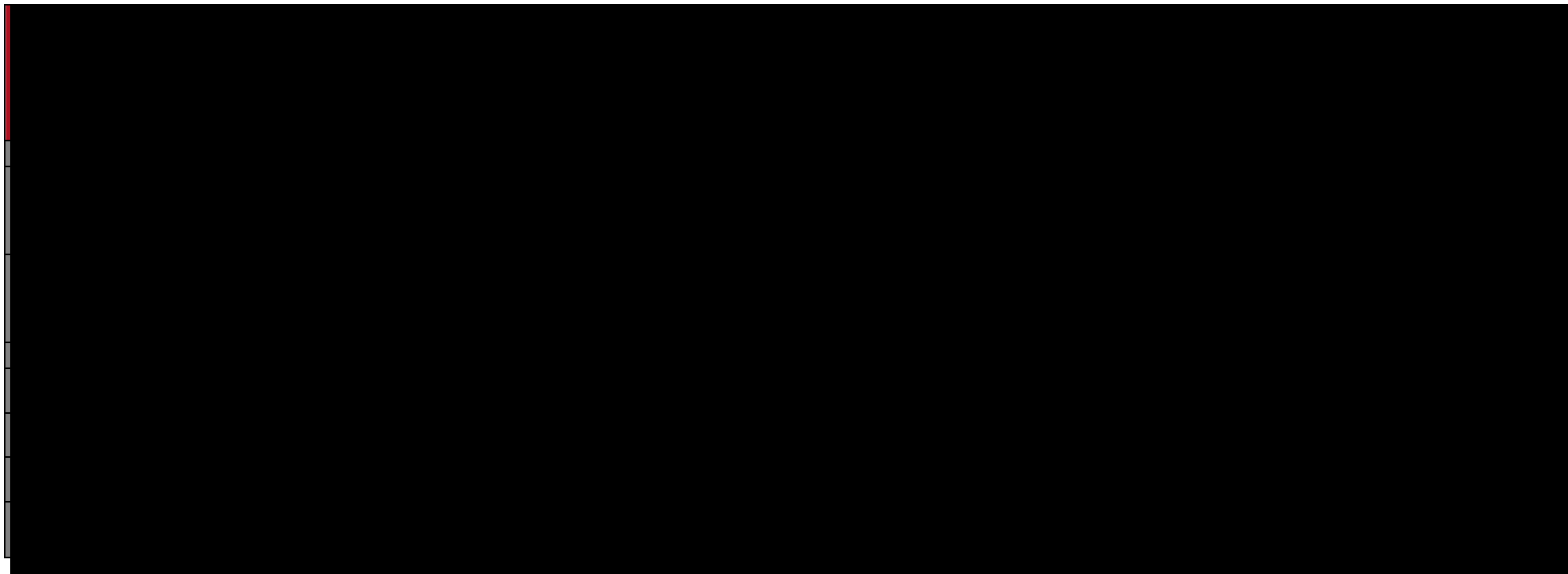
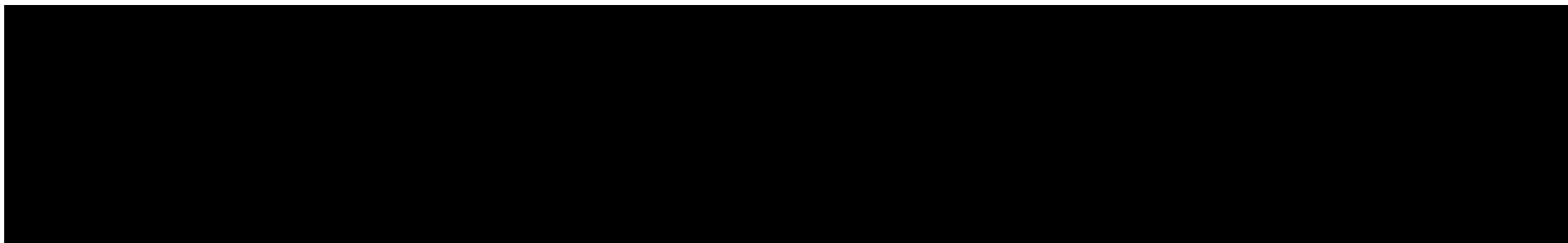


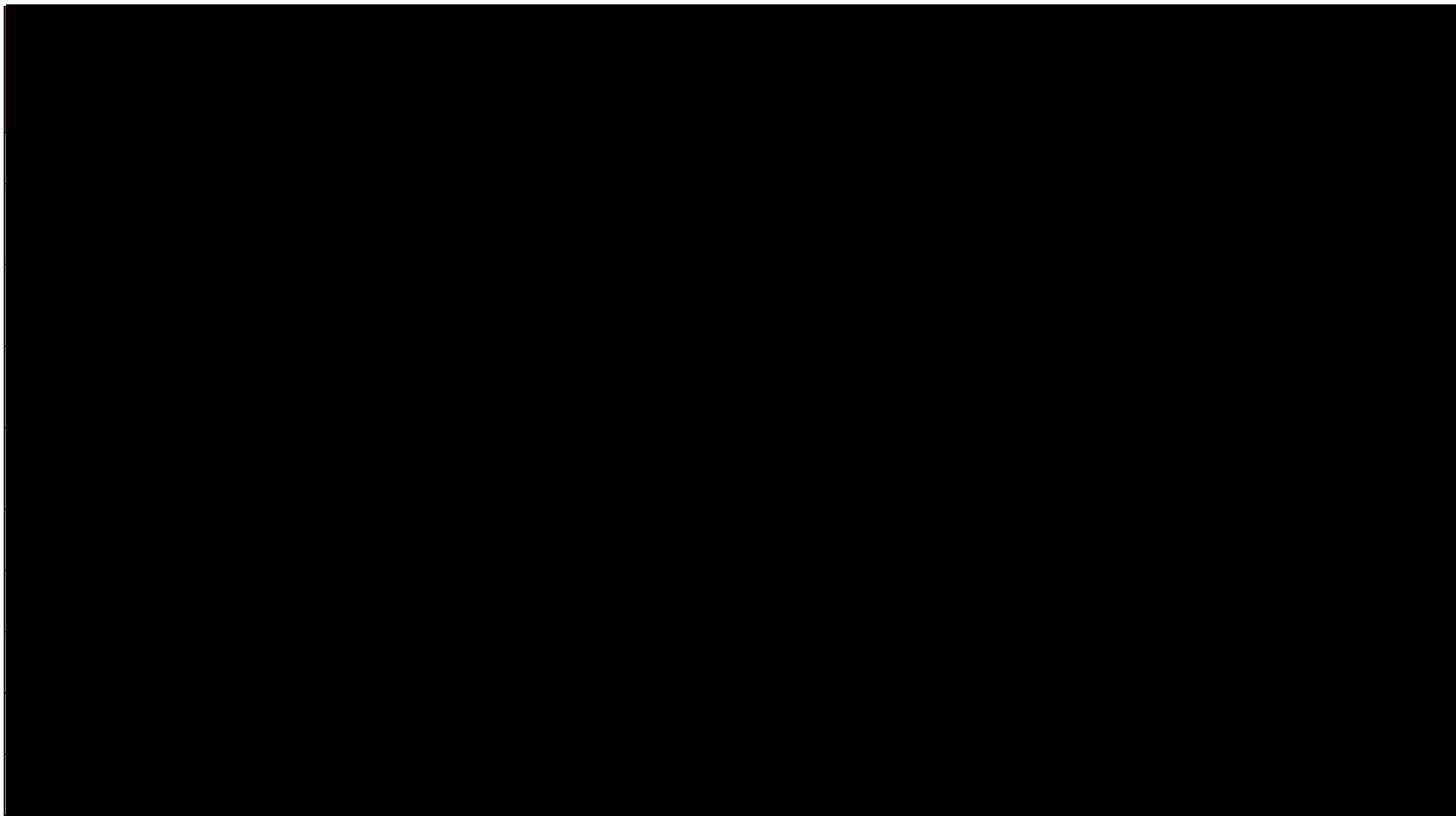


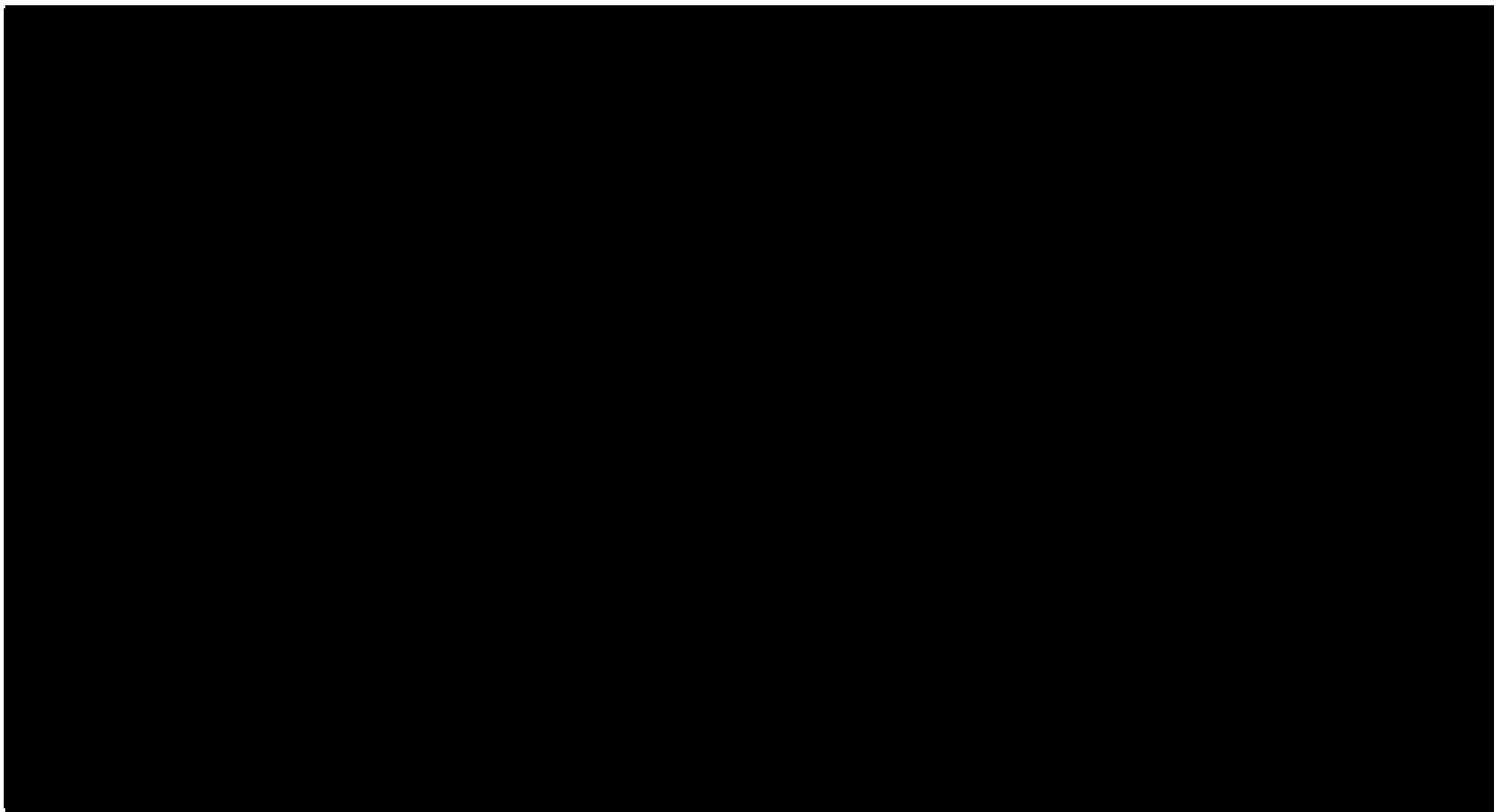


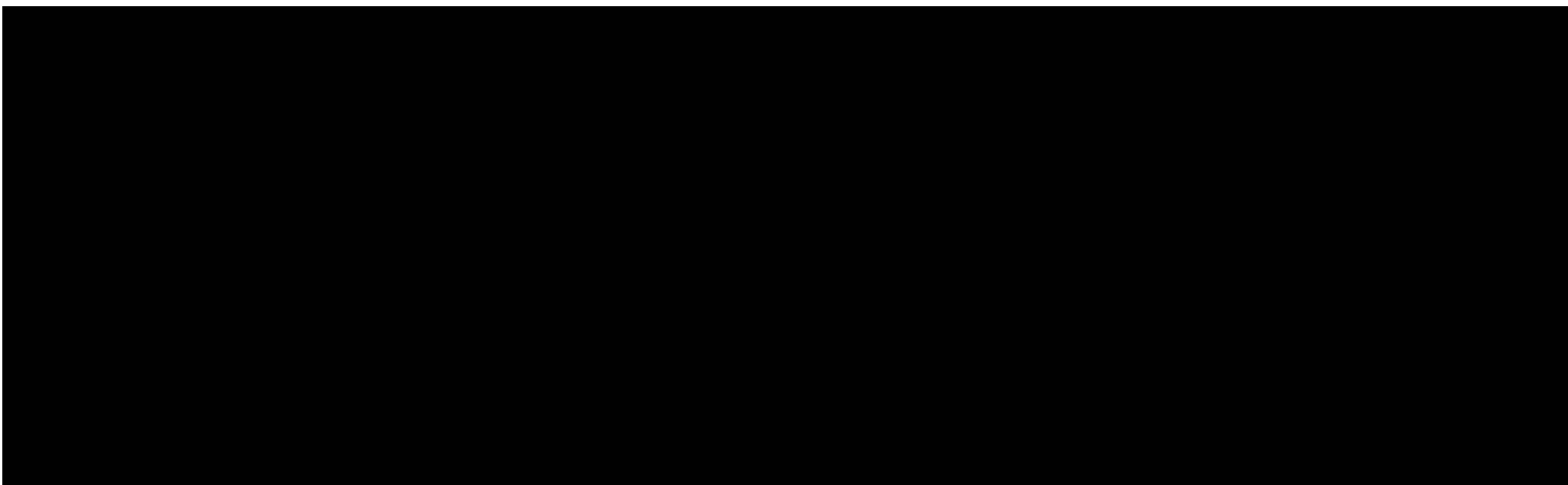






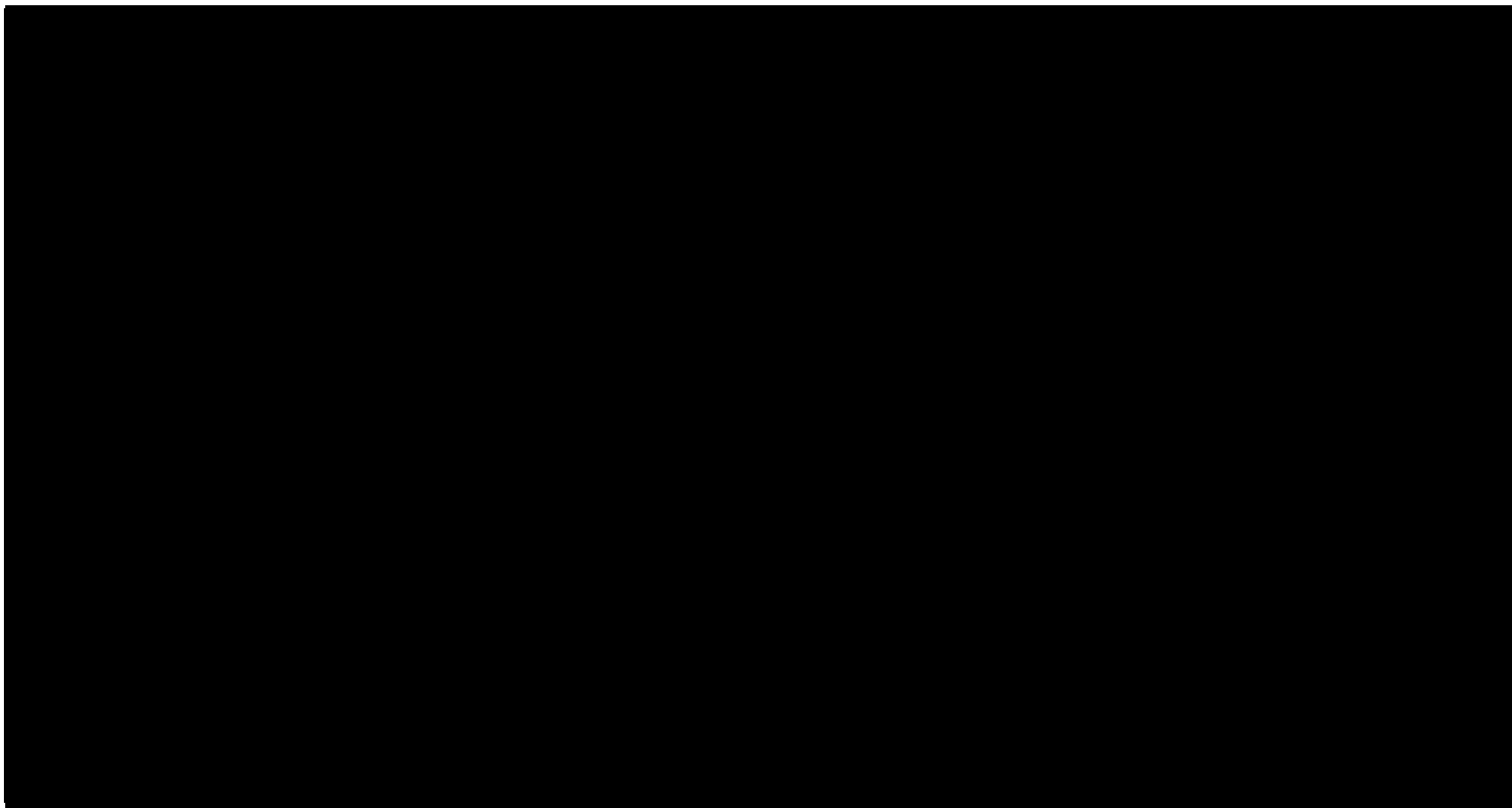


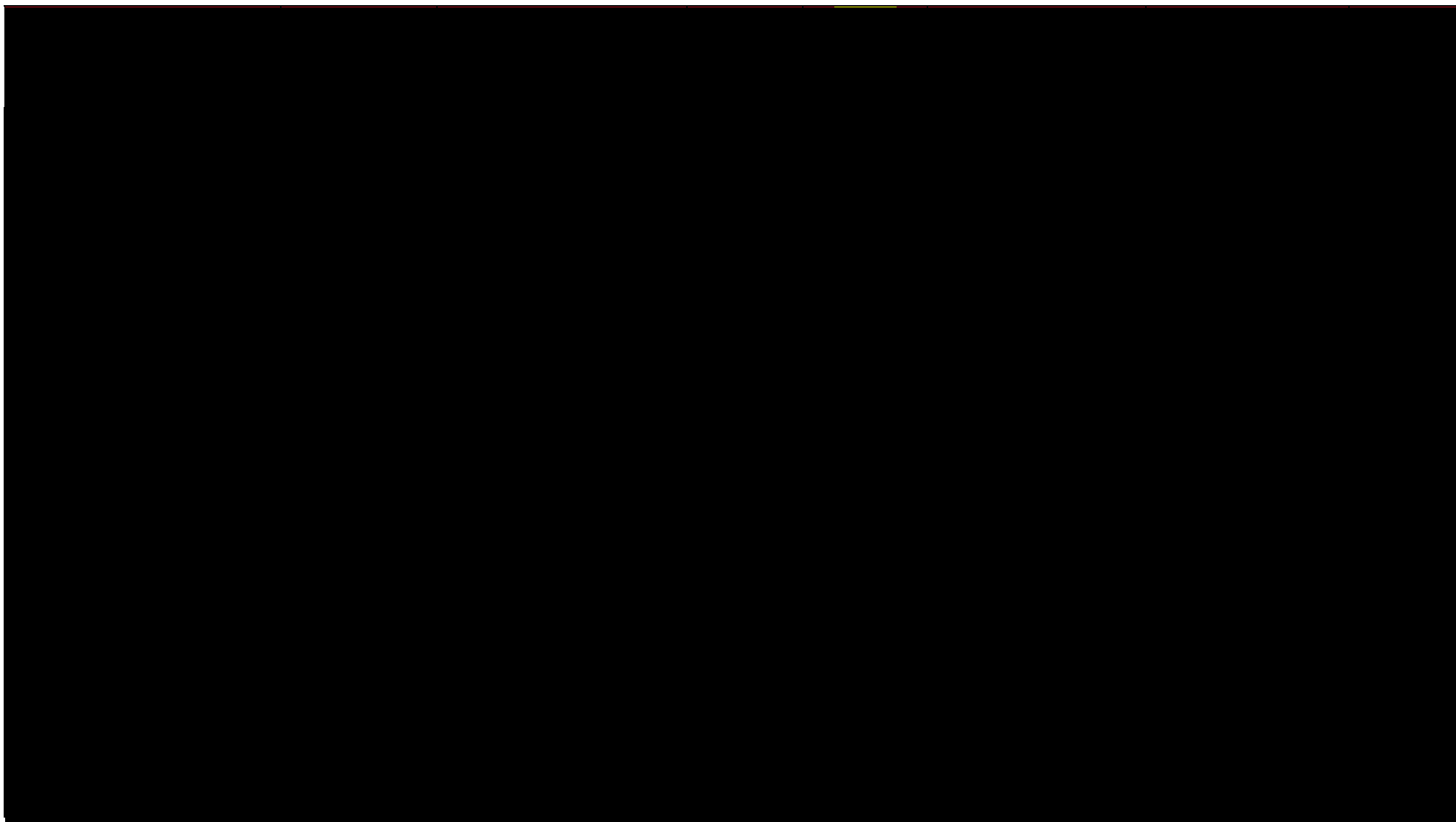


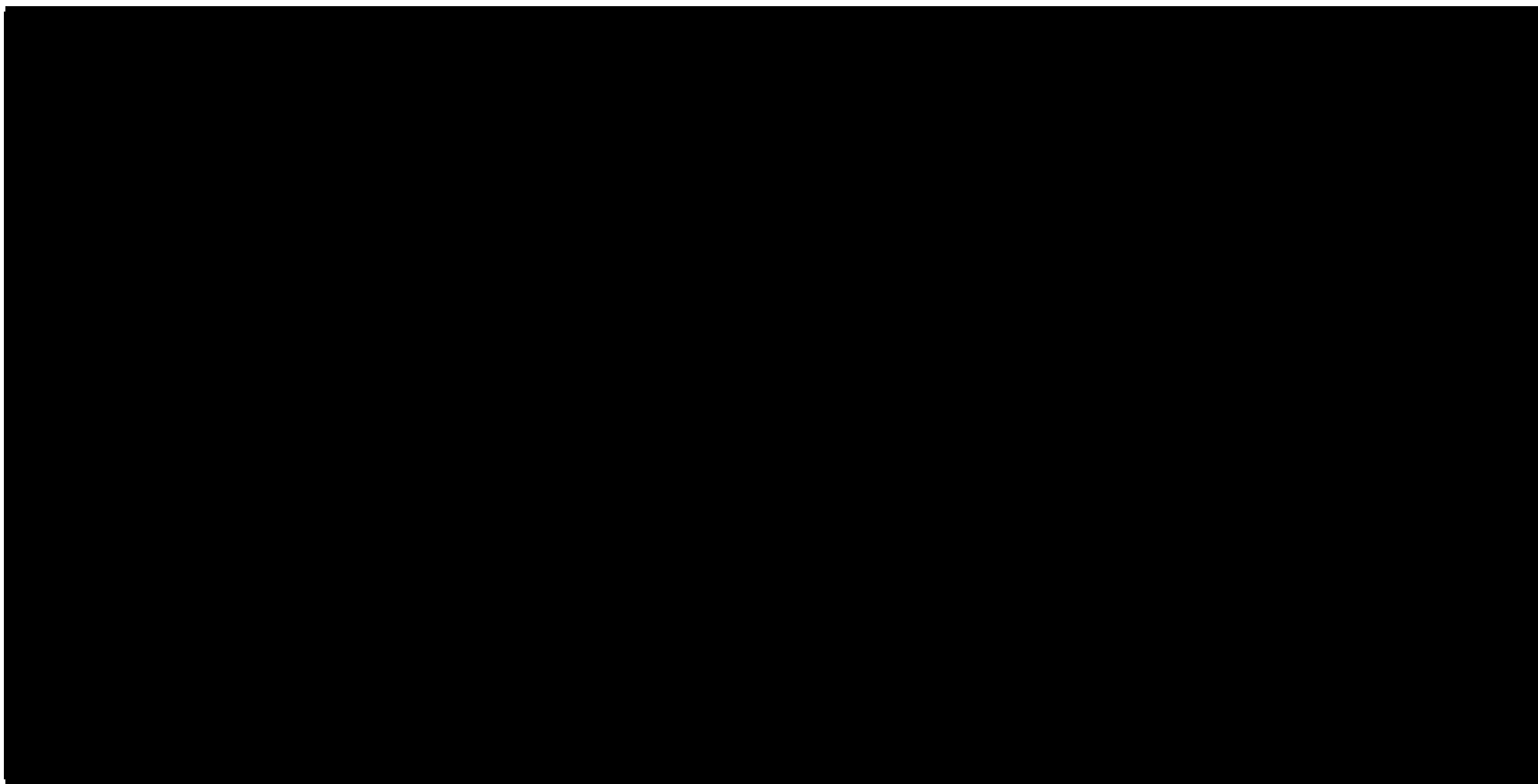


[Redacted text block]

[Redacted text block]

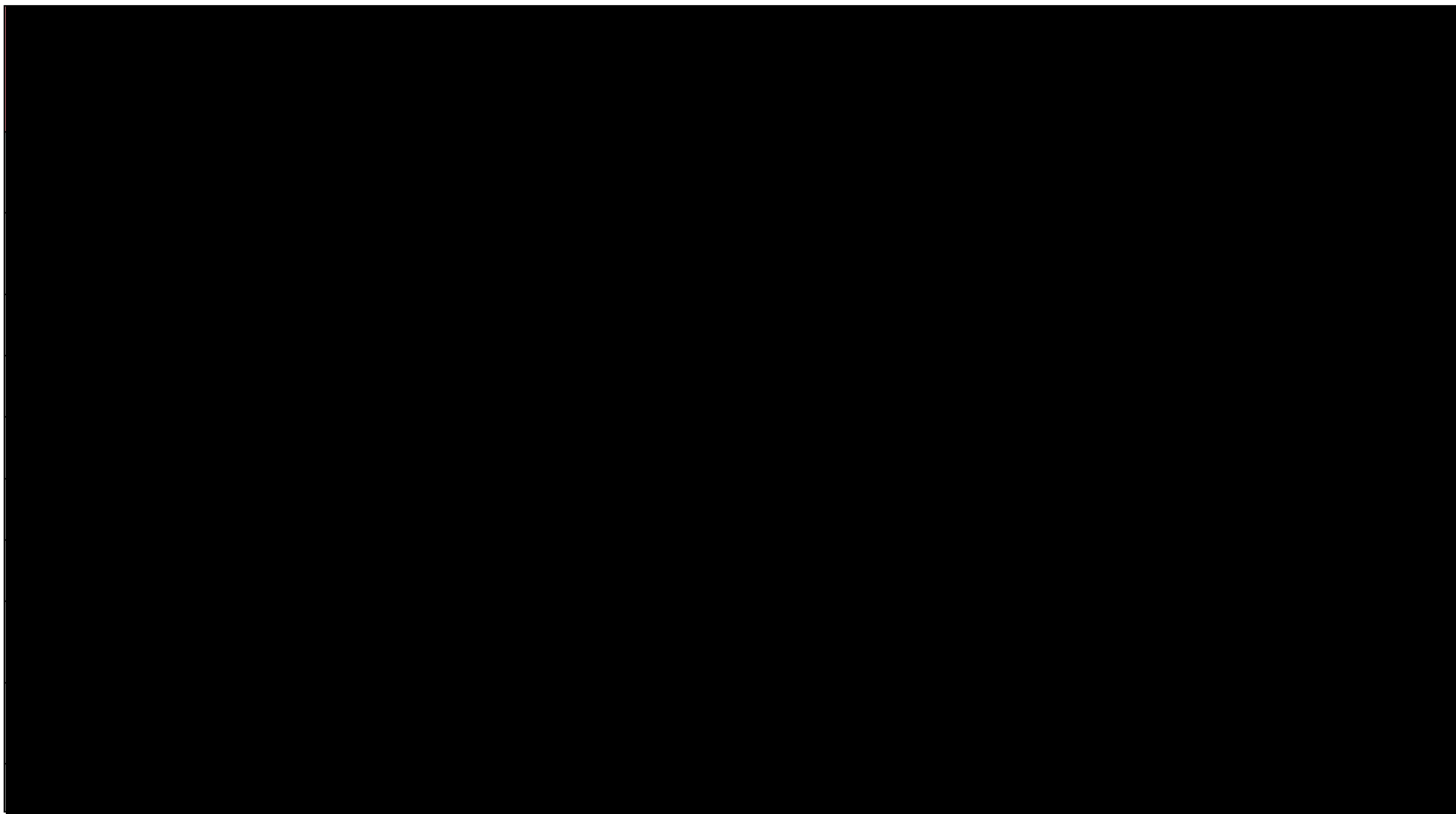


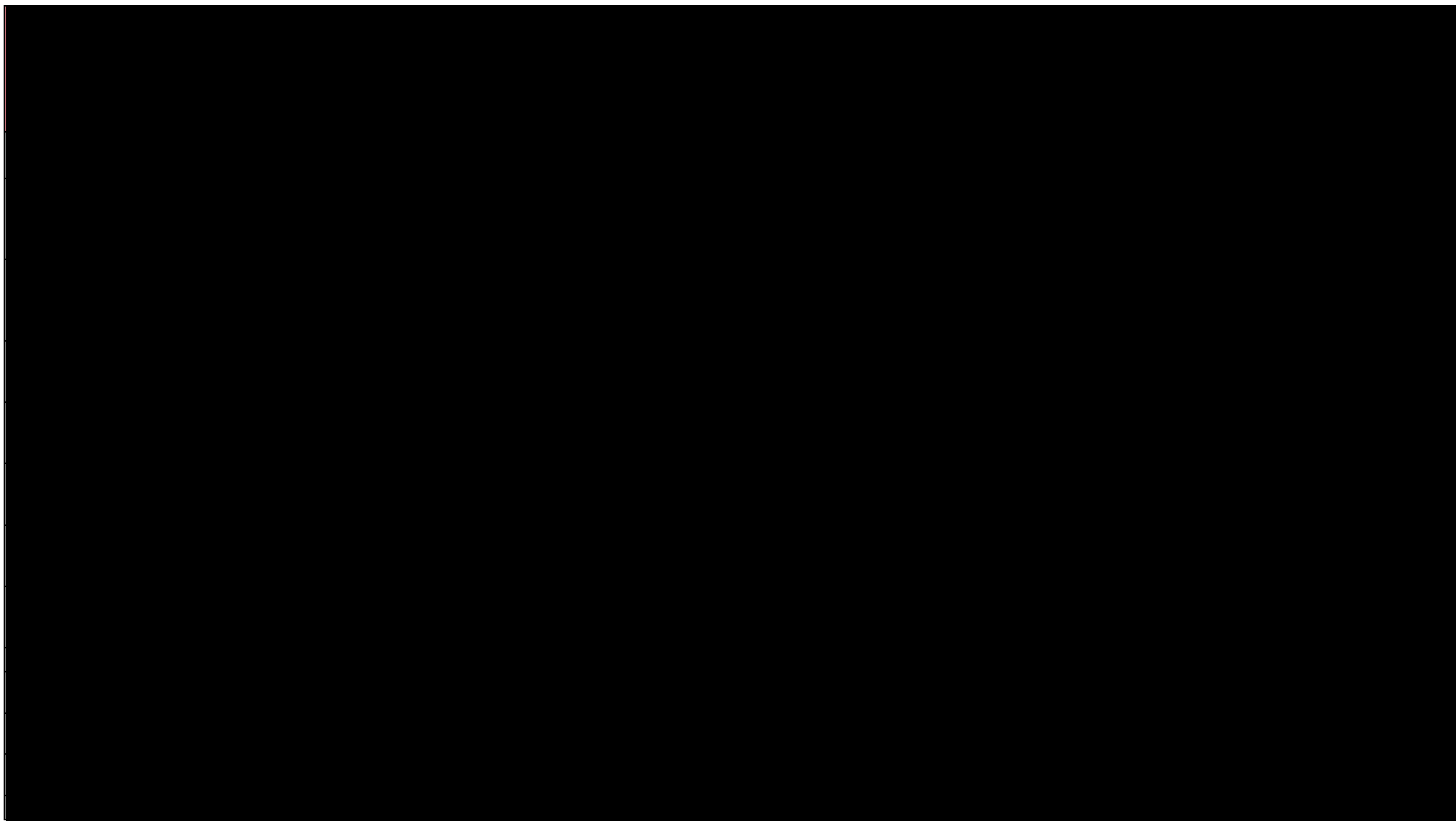




[Redacted text block]

[Large redacted text block]

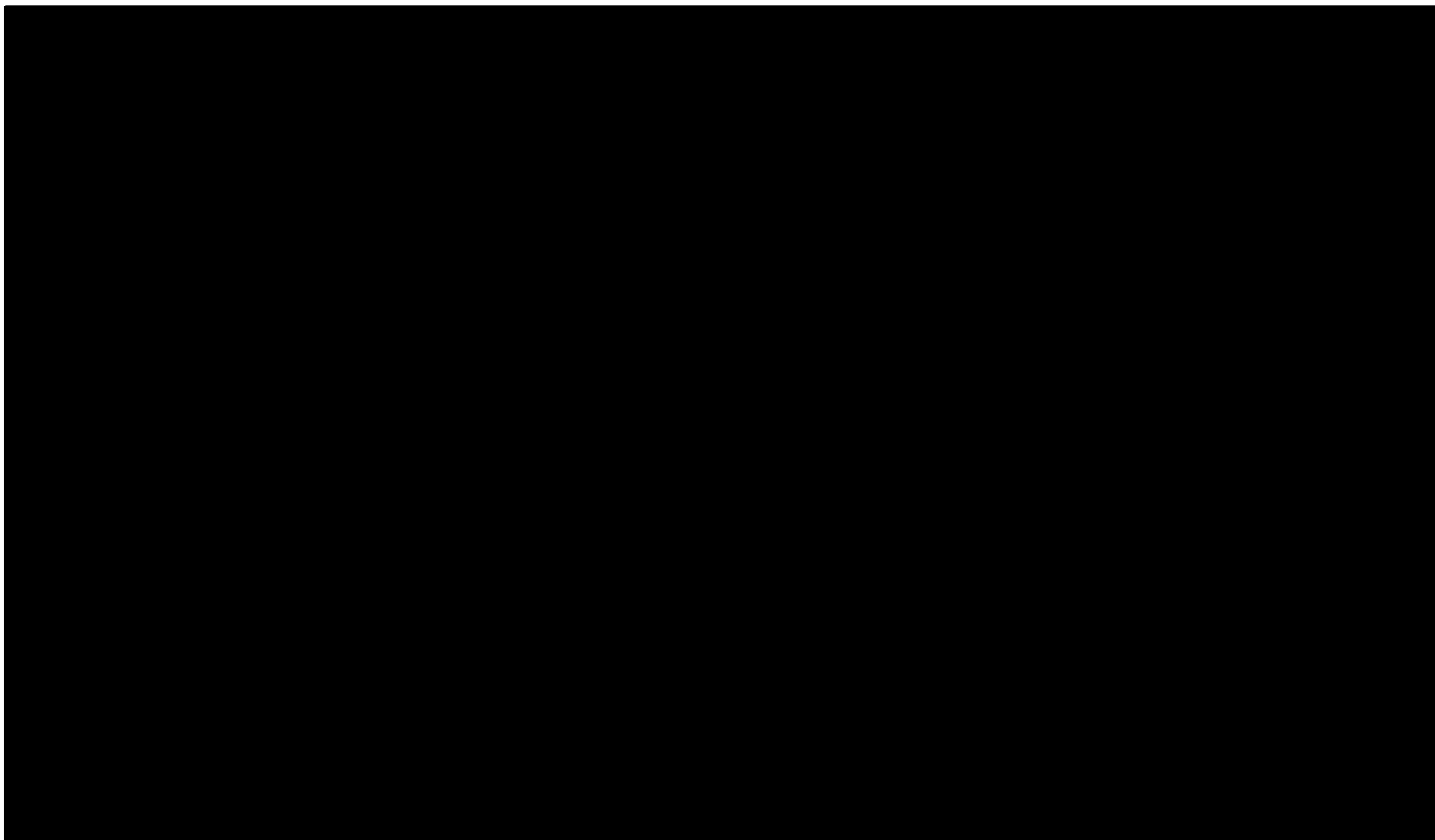


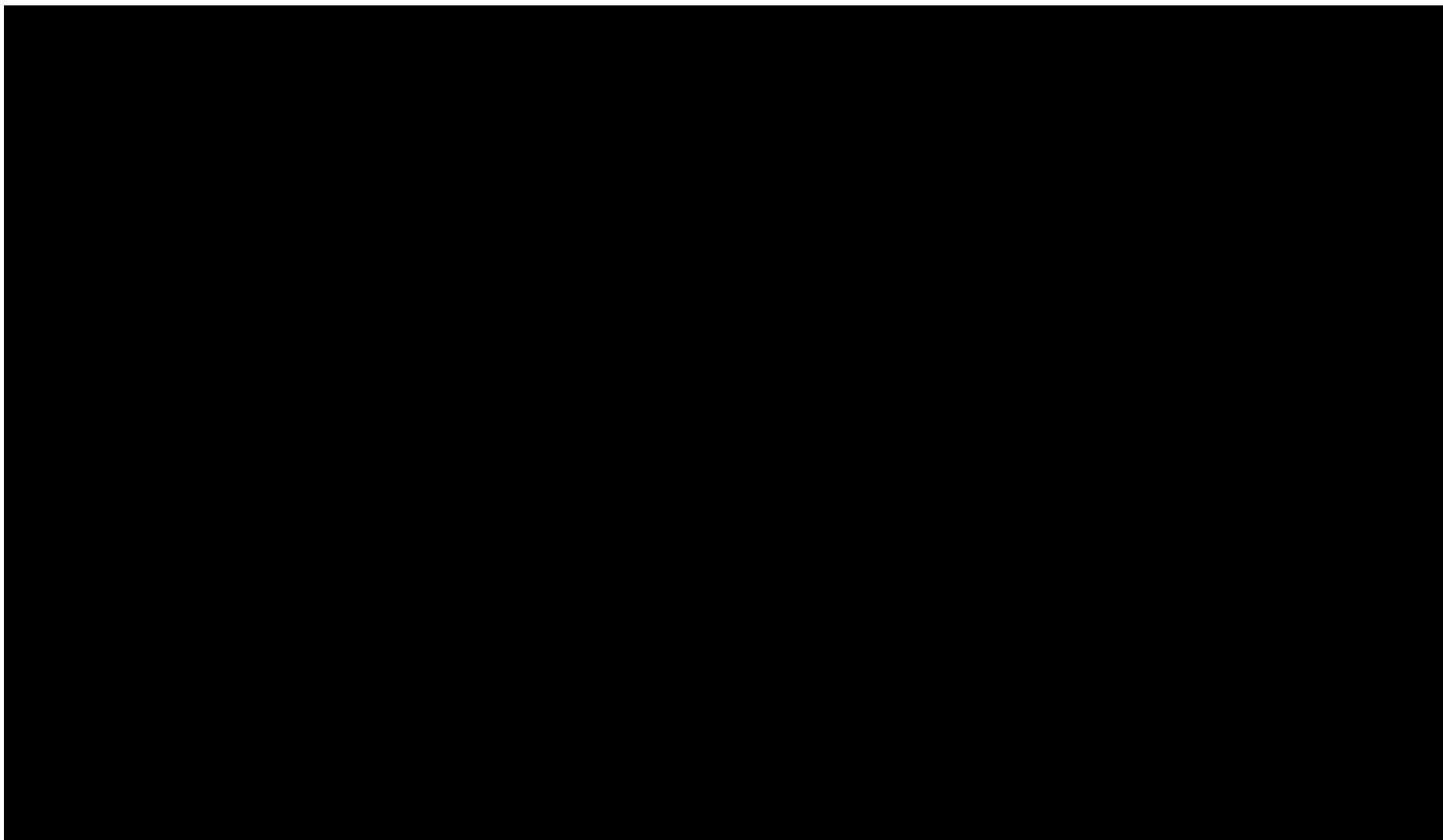


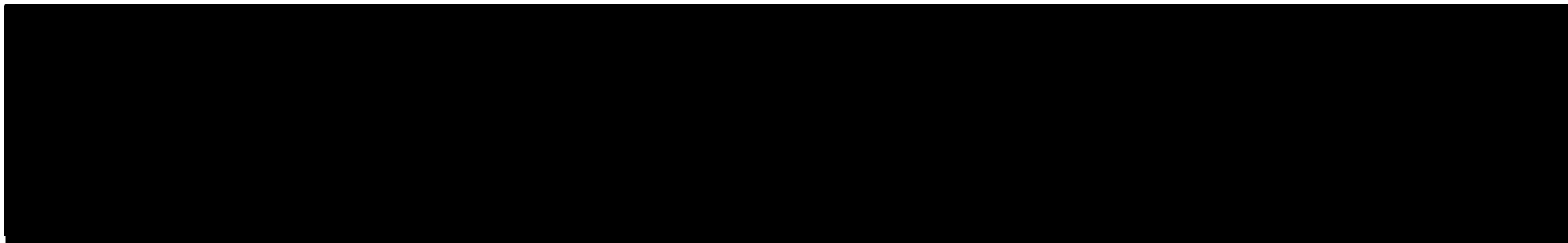
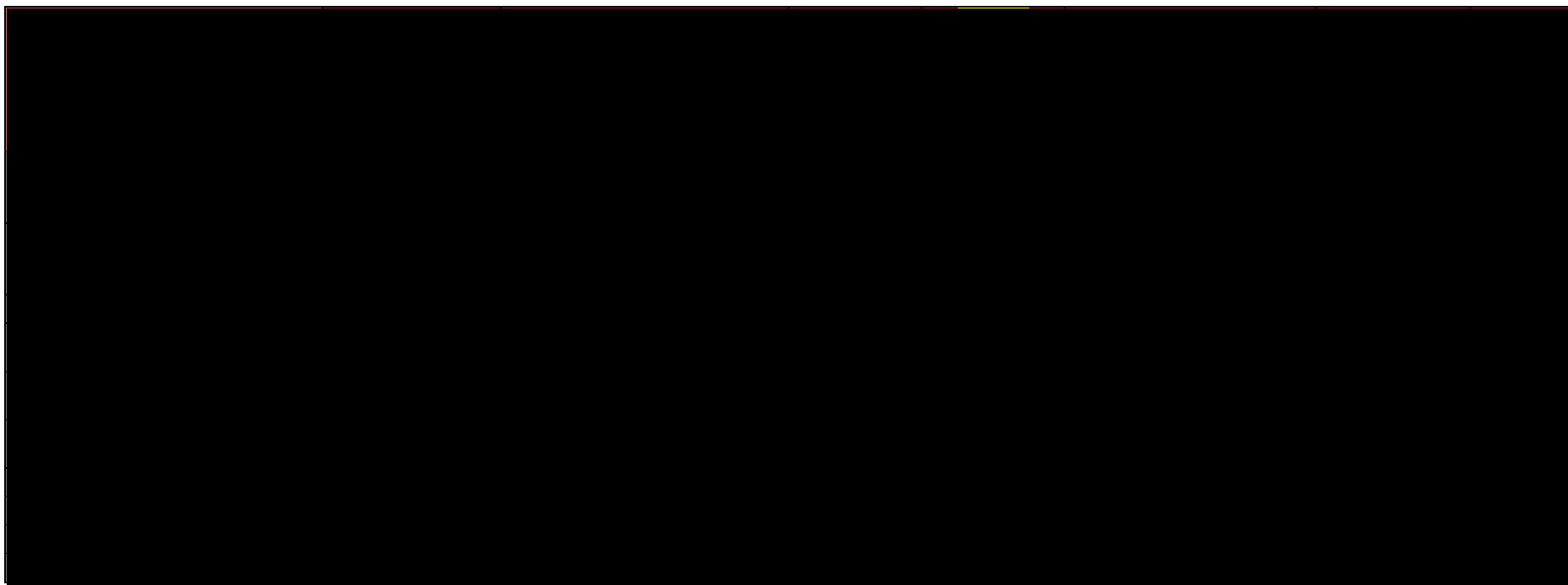
[Redacted text block]

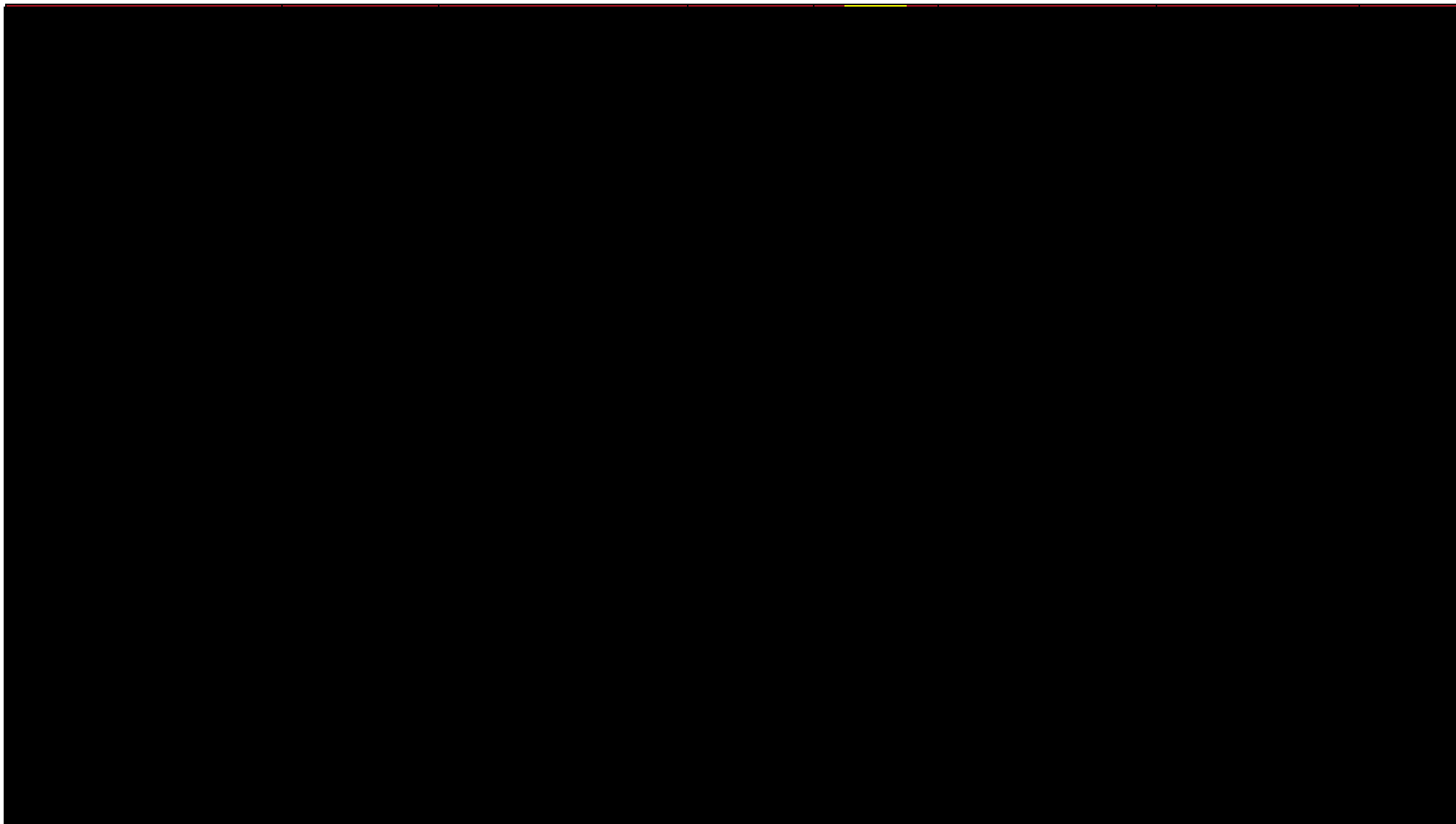
[Redacted text block]

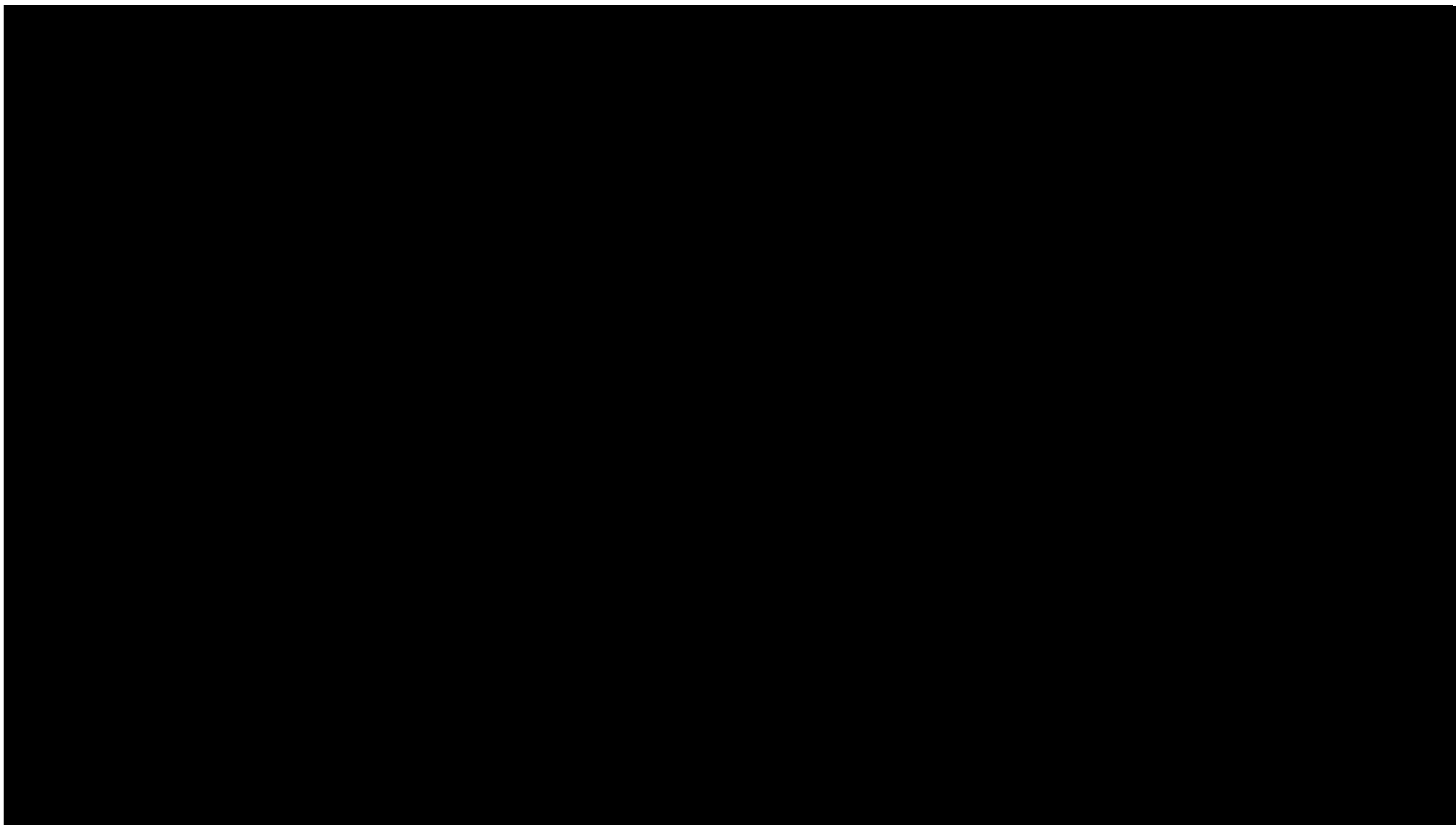
[Redacted text block]

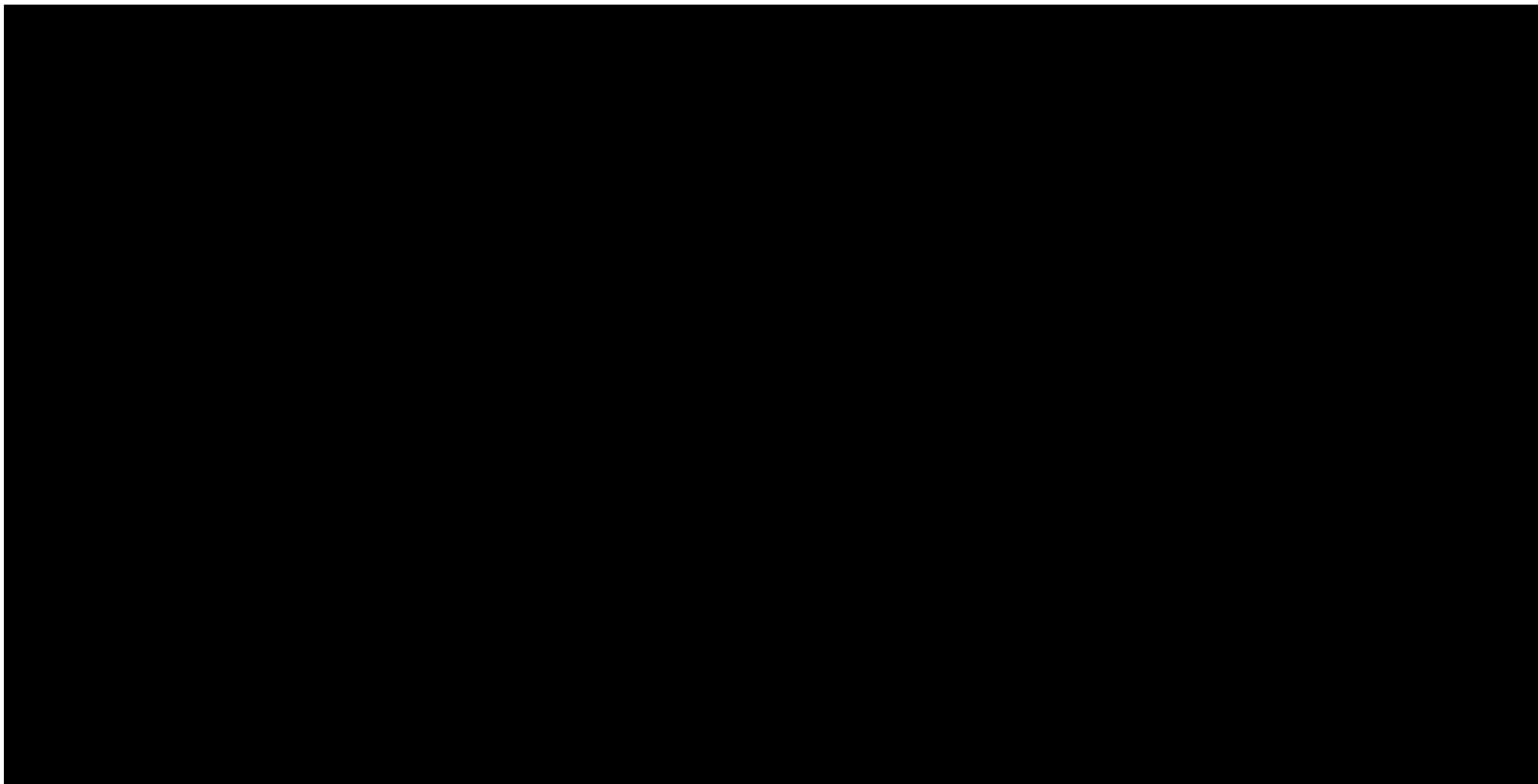




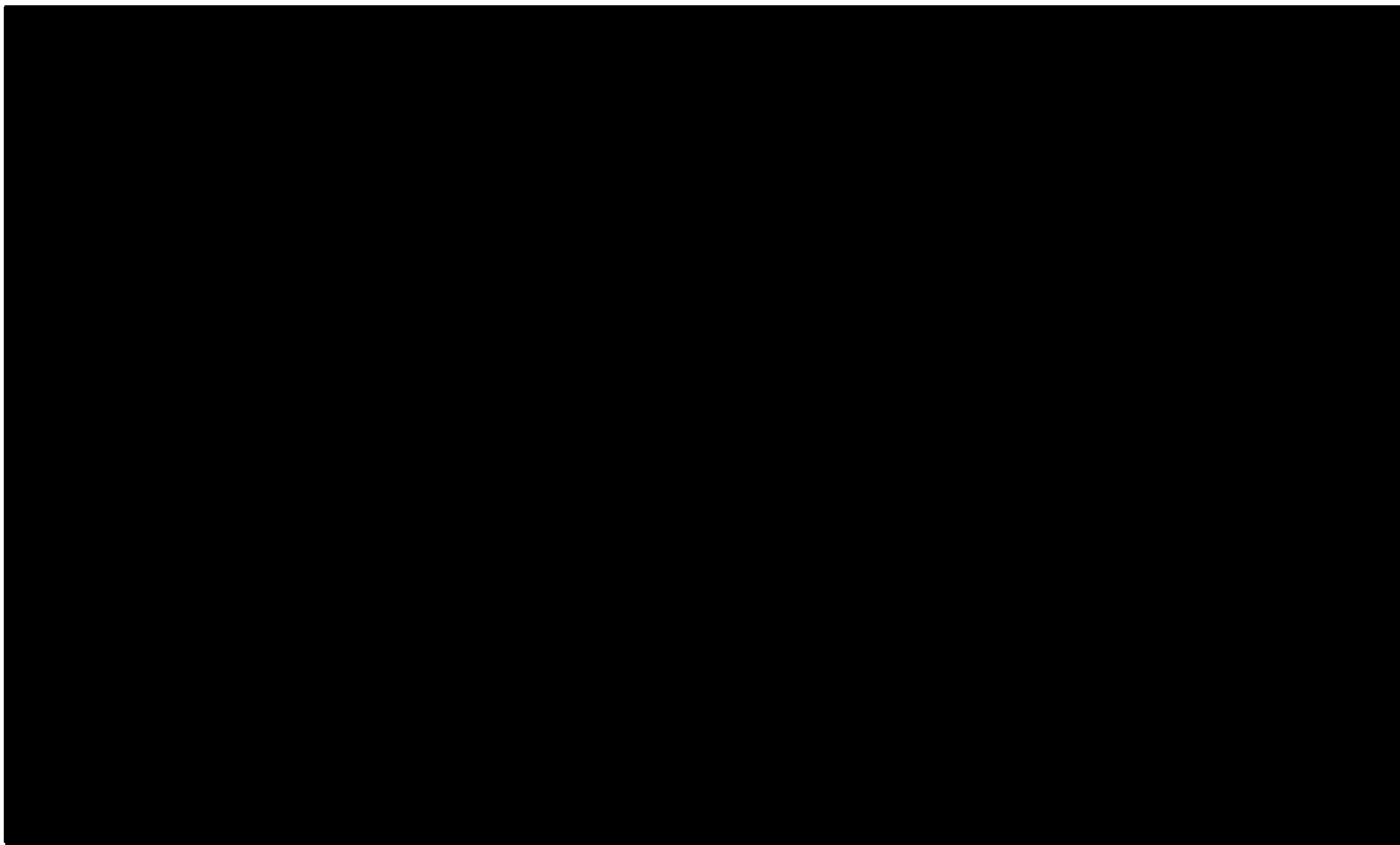


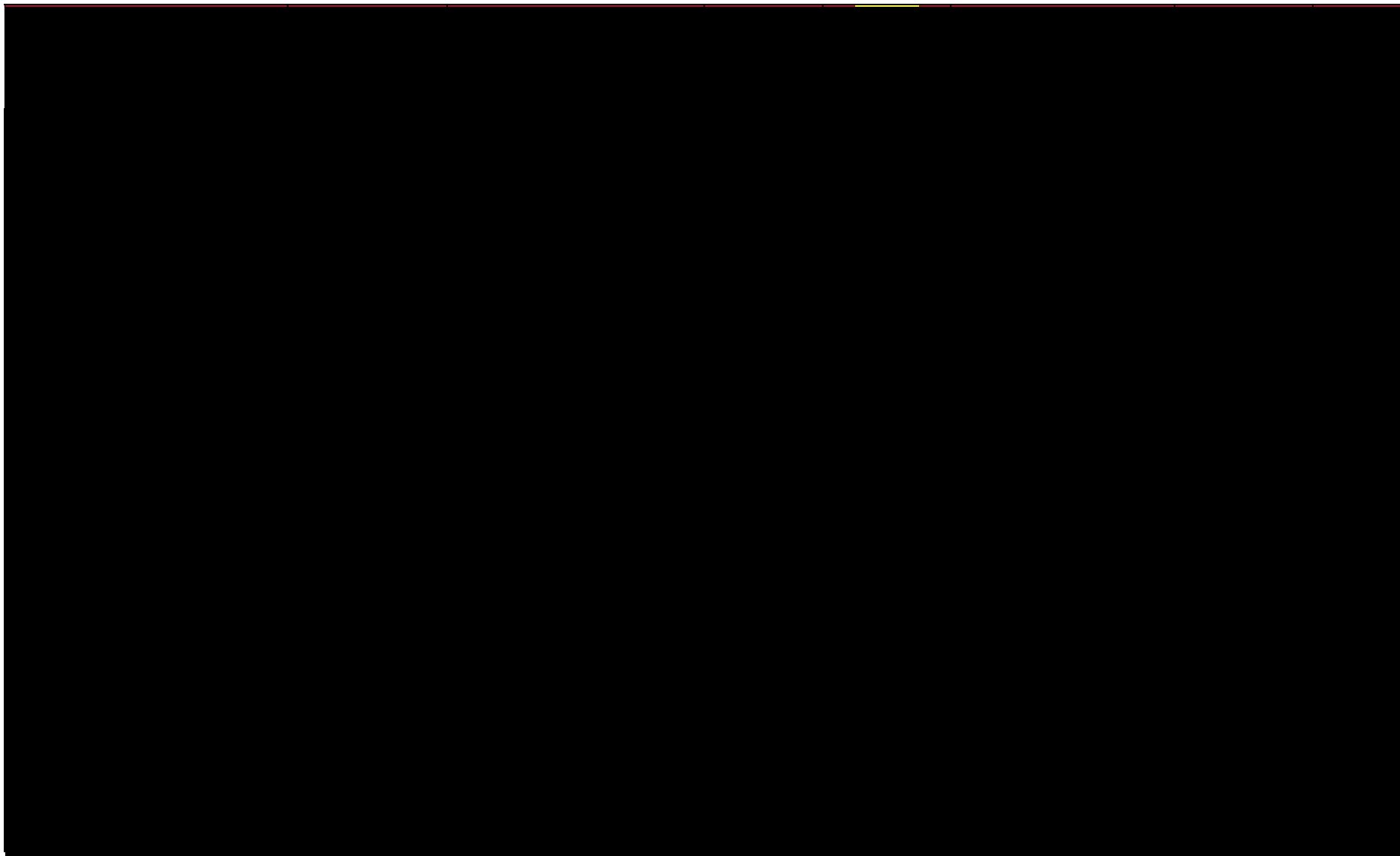








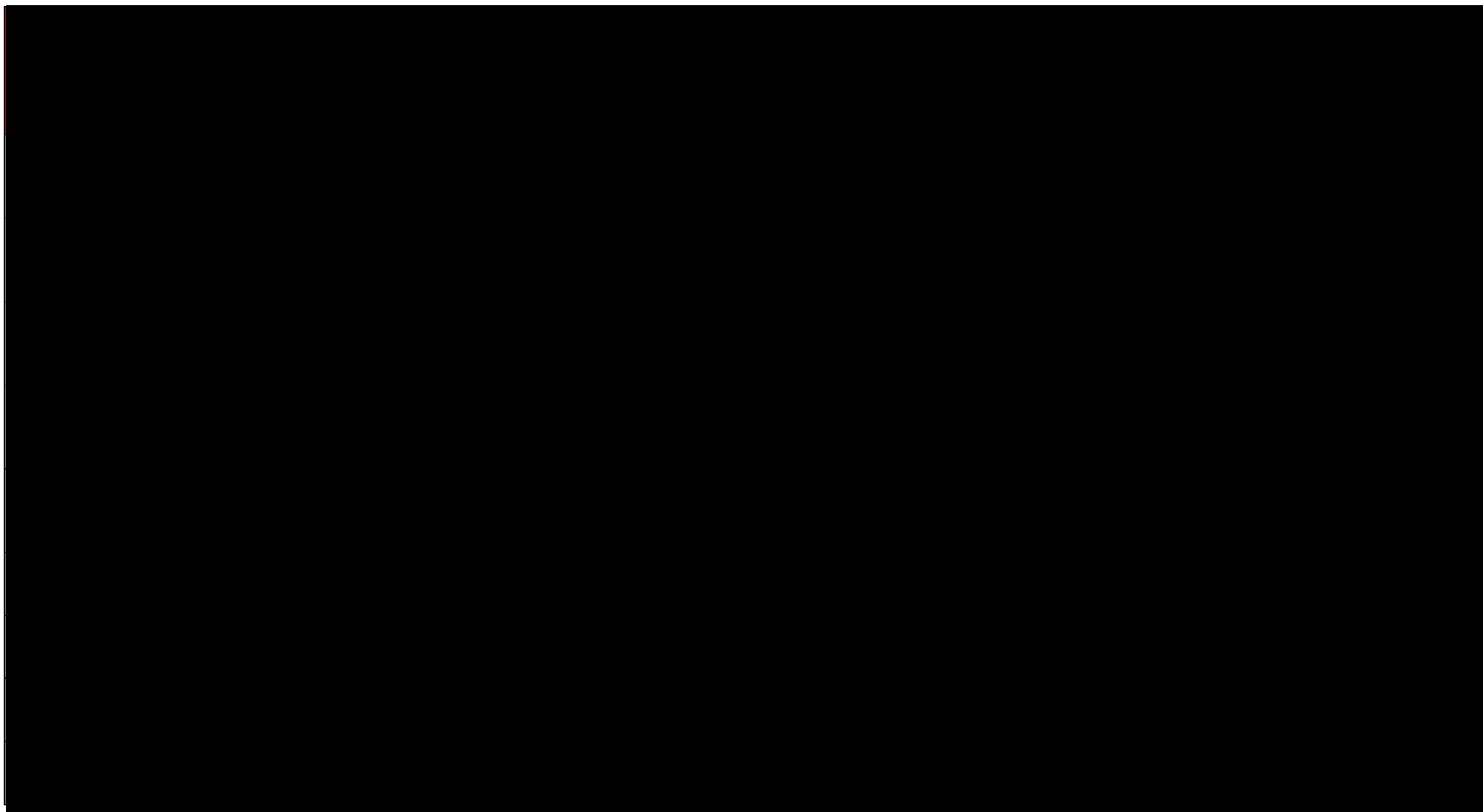


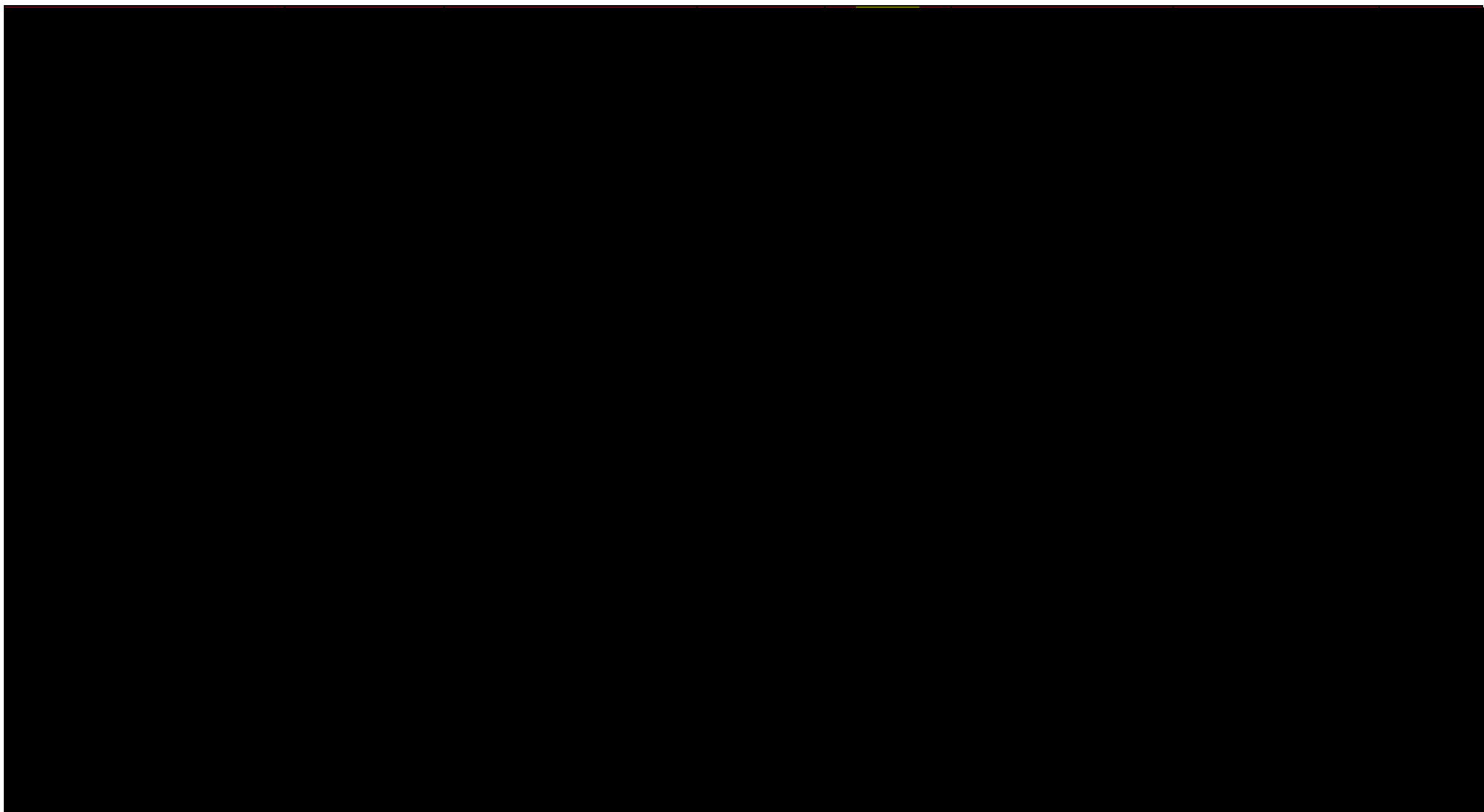


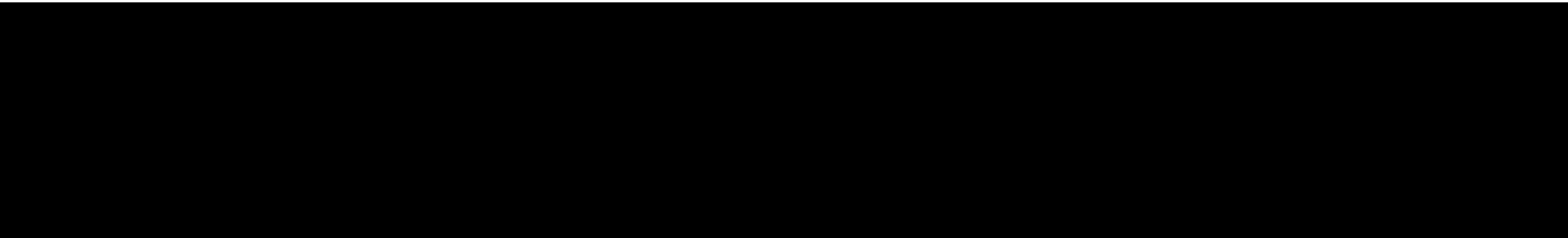
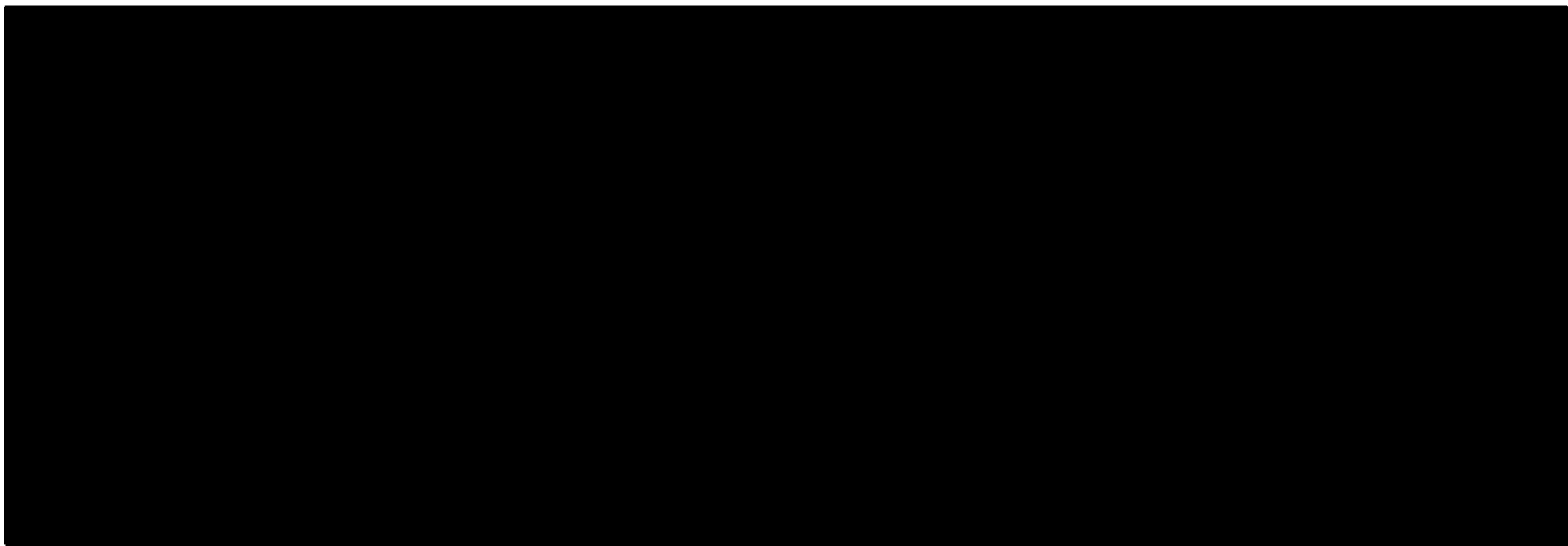
[Redacted content]

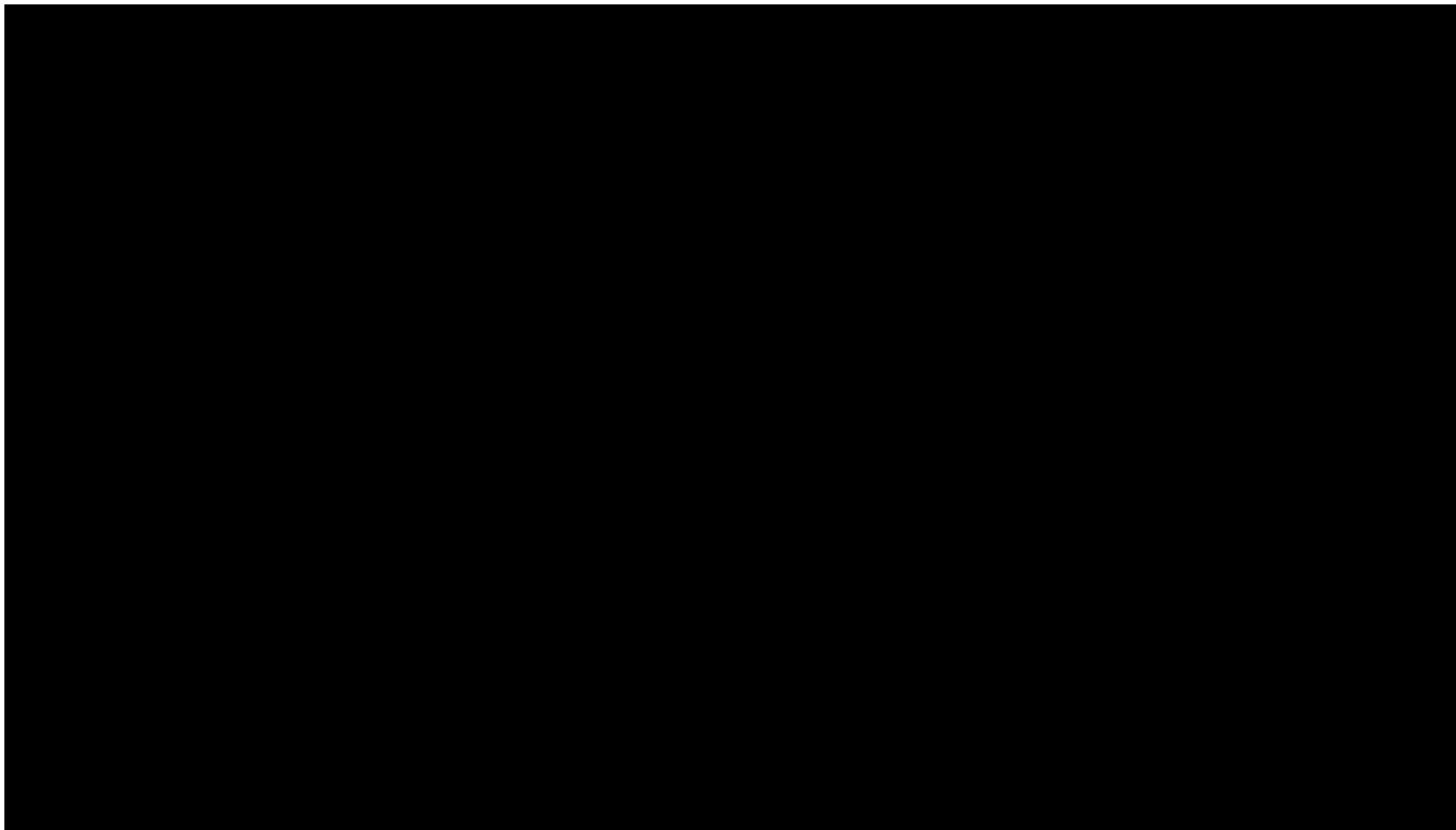
[Redacted content]

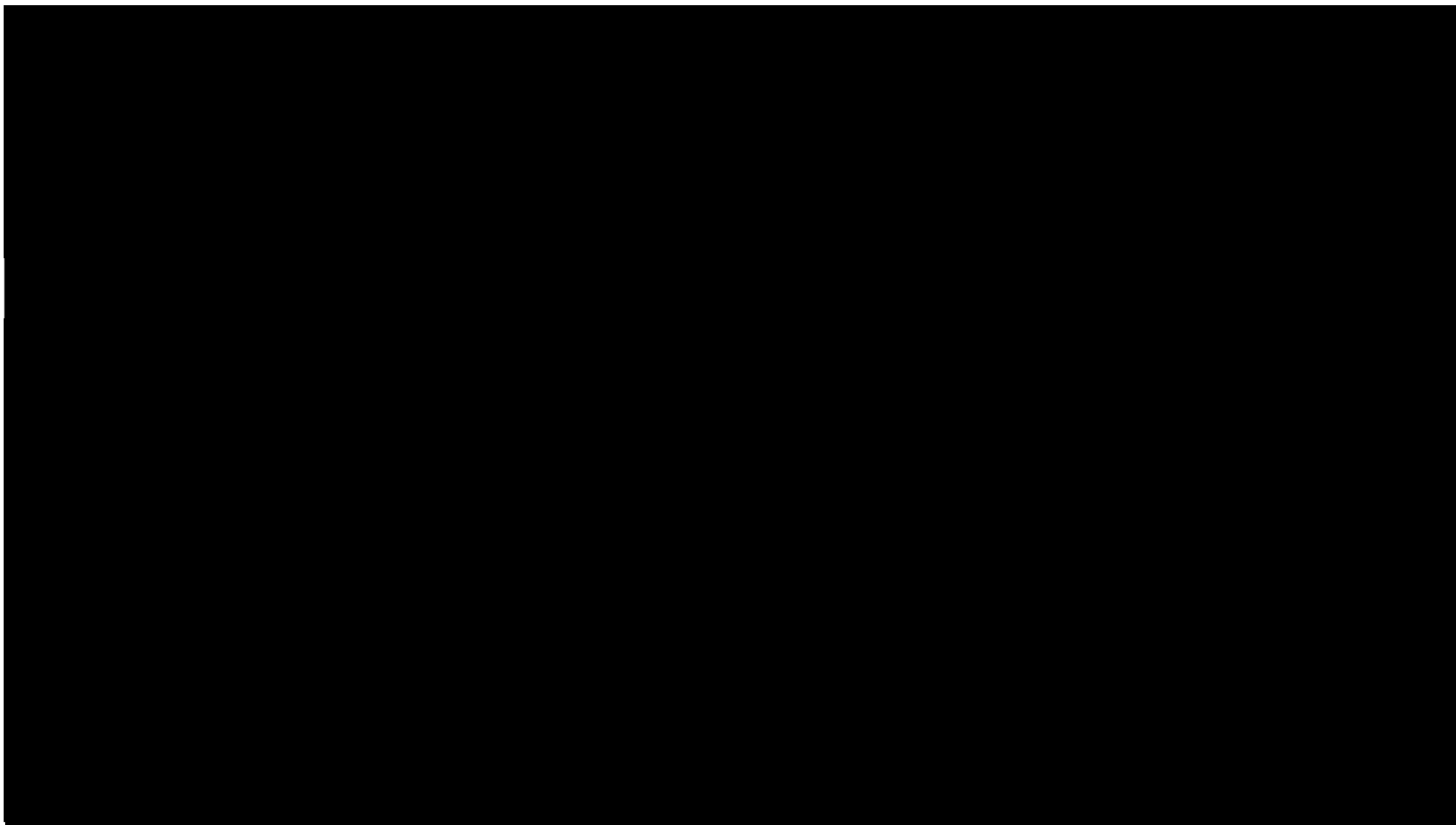
[Redacted content]

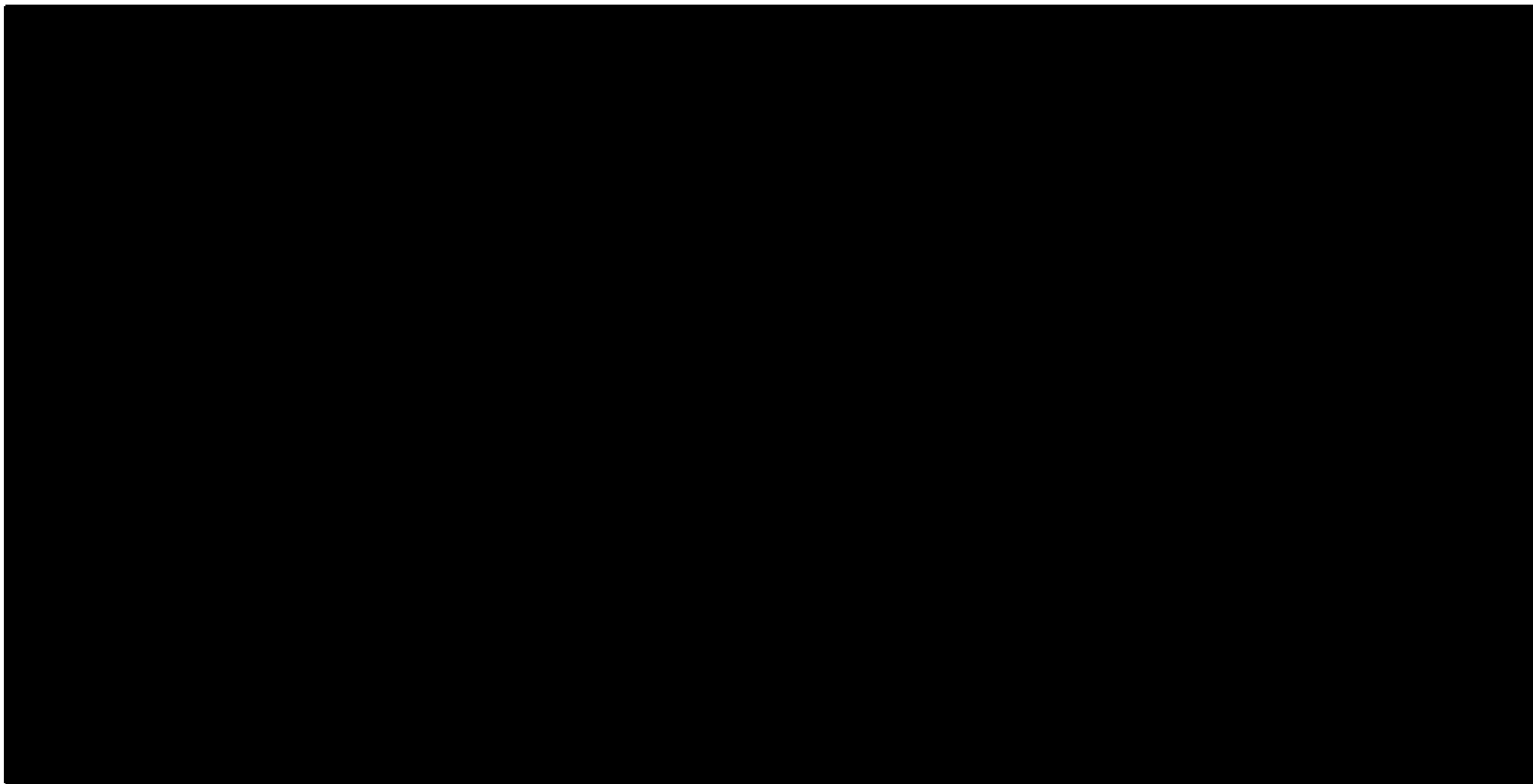






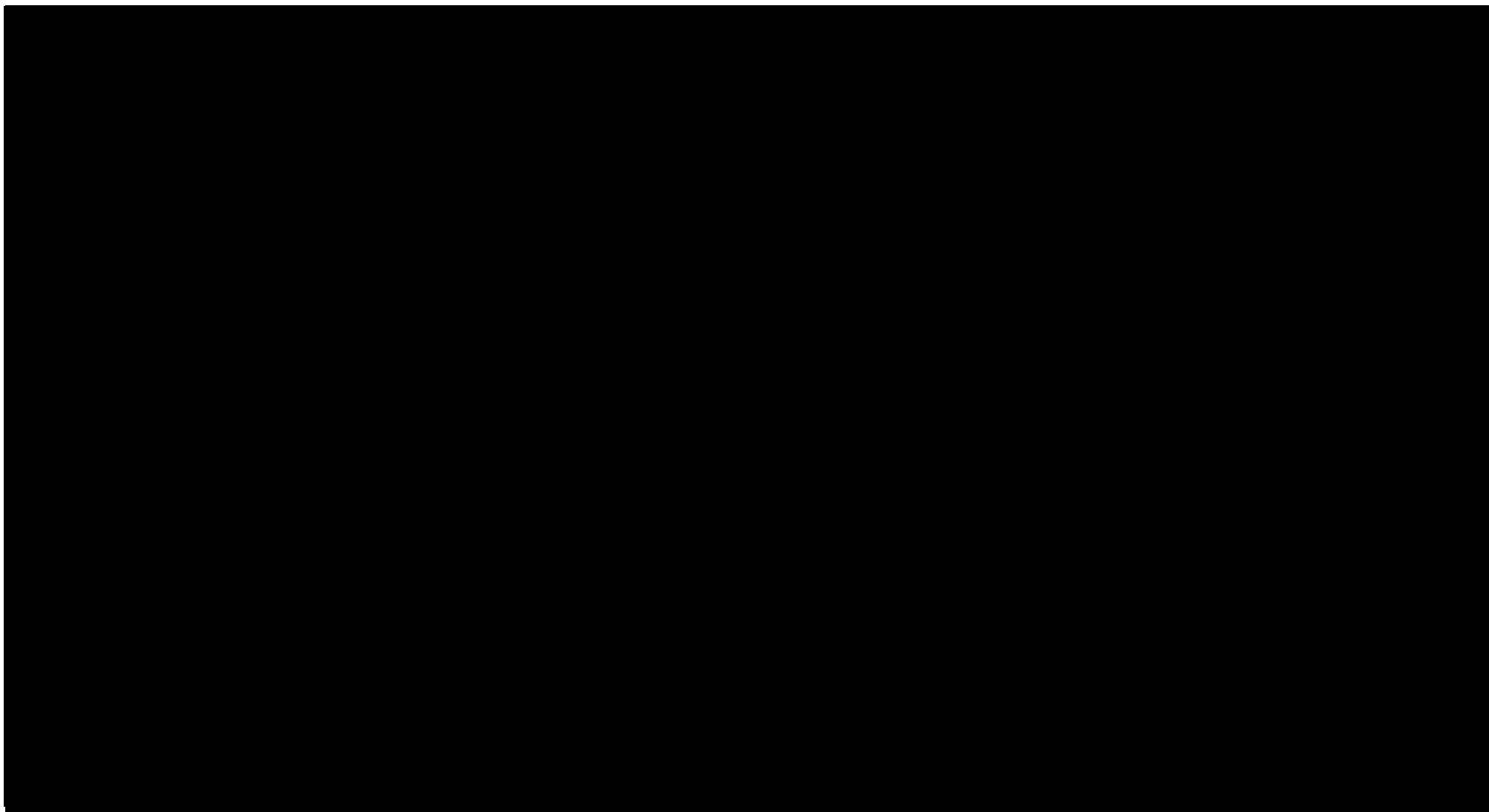


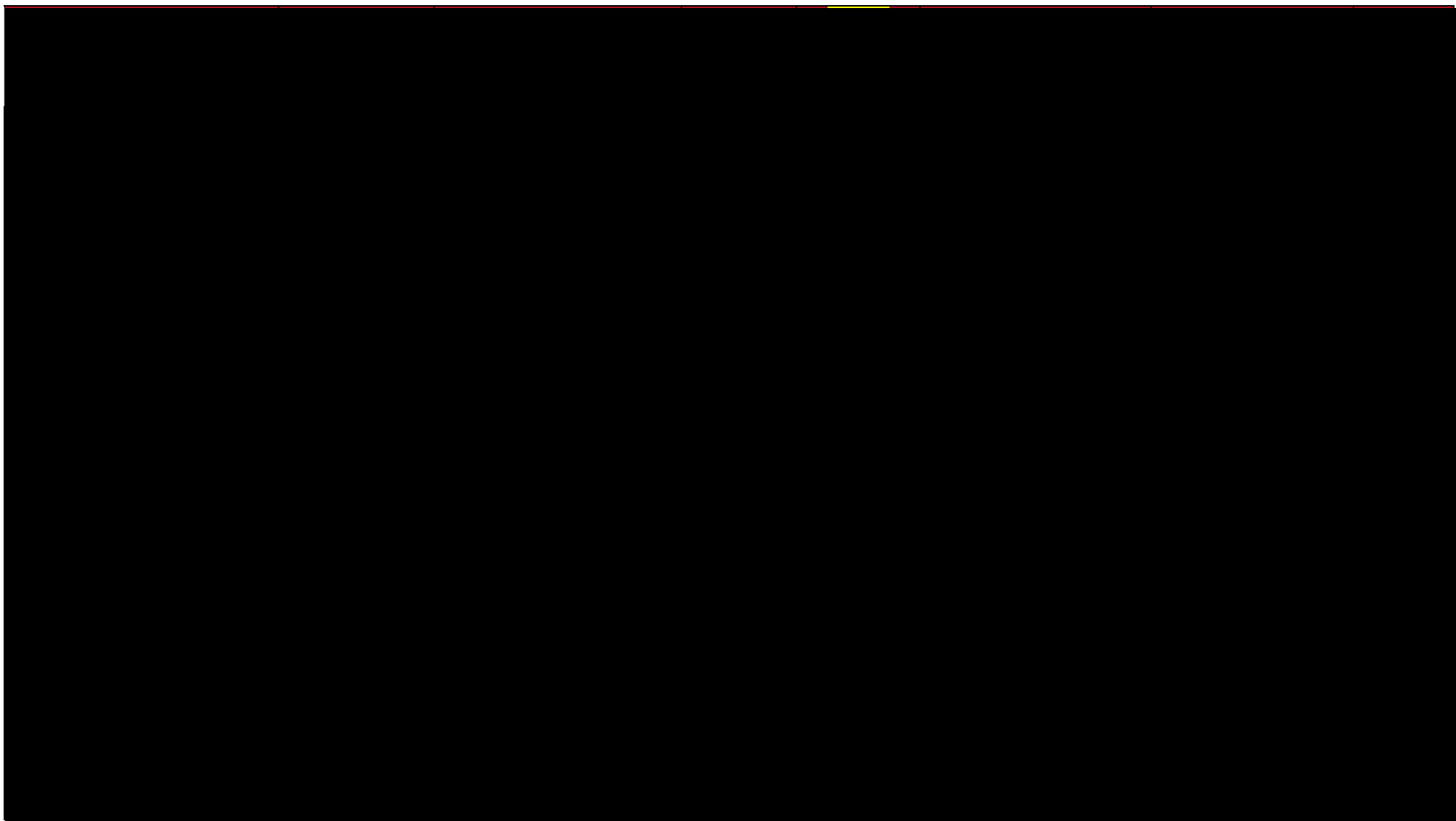


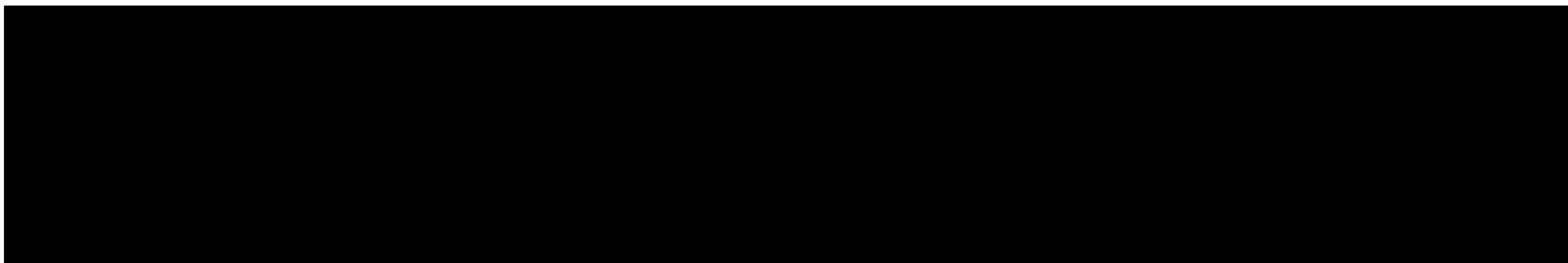
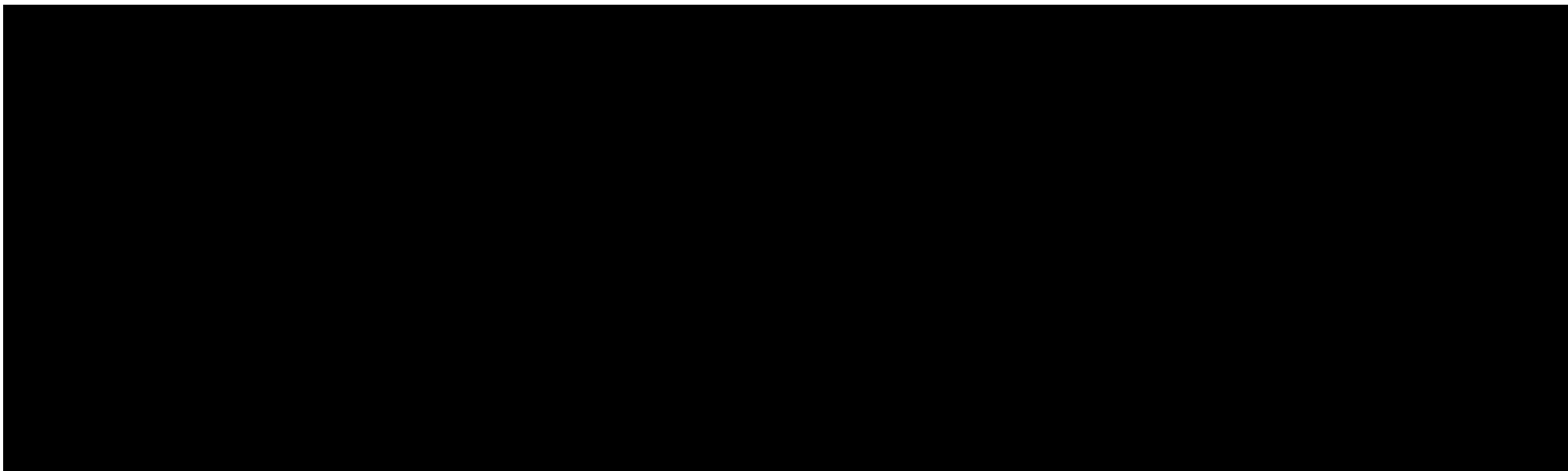


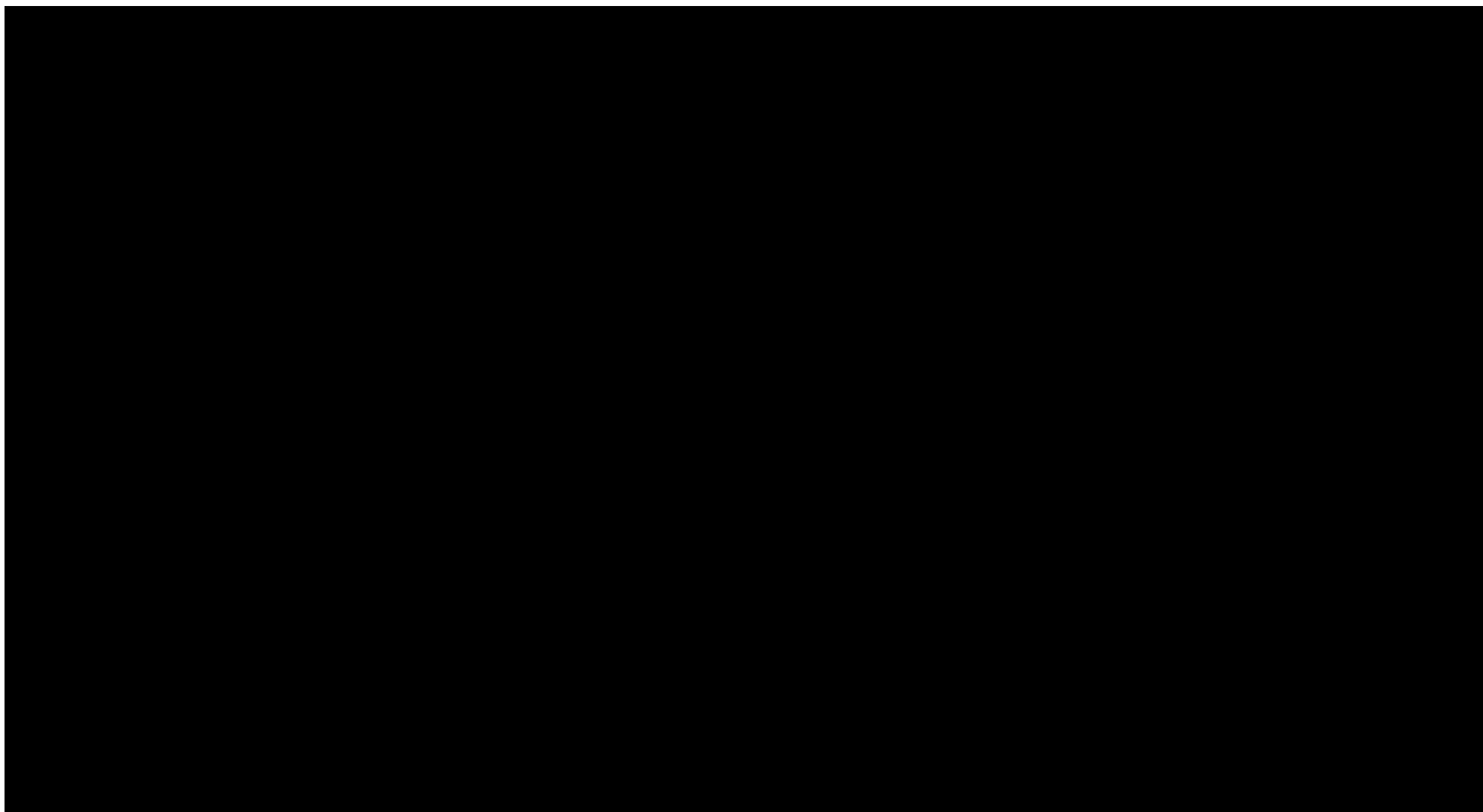
[Redacted text block]

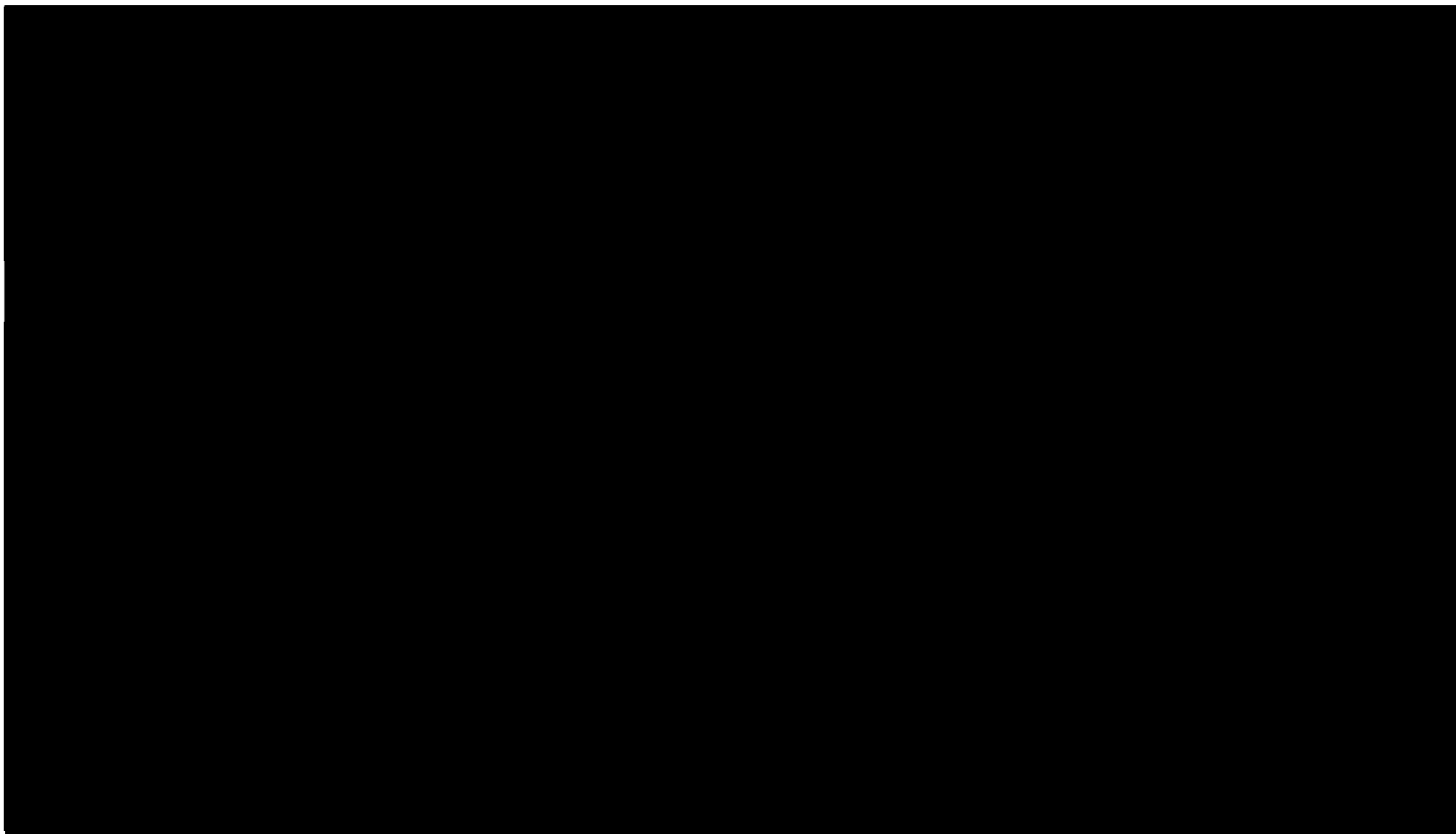
[Redacted text block]

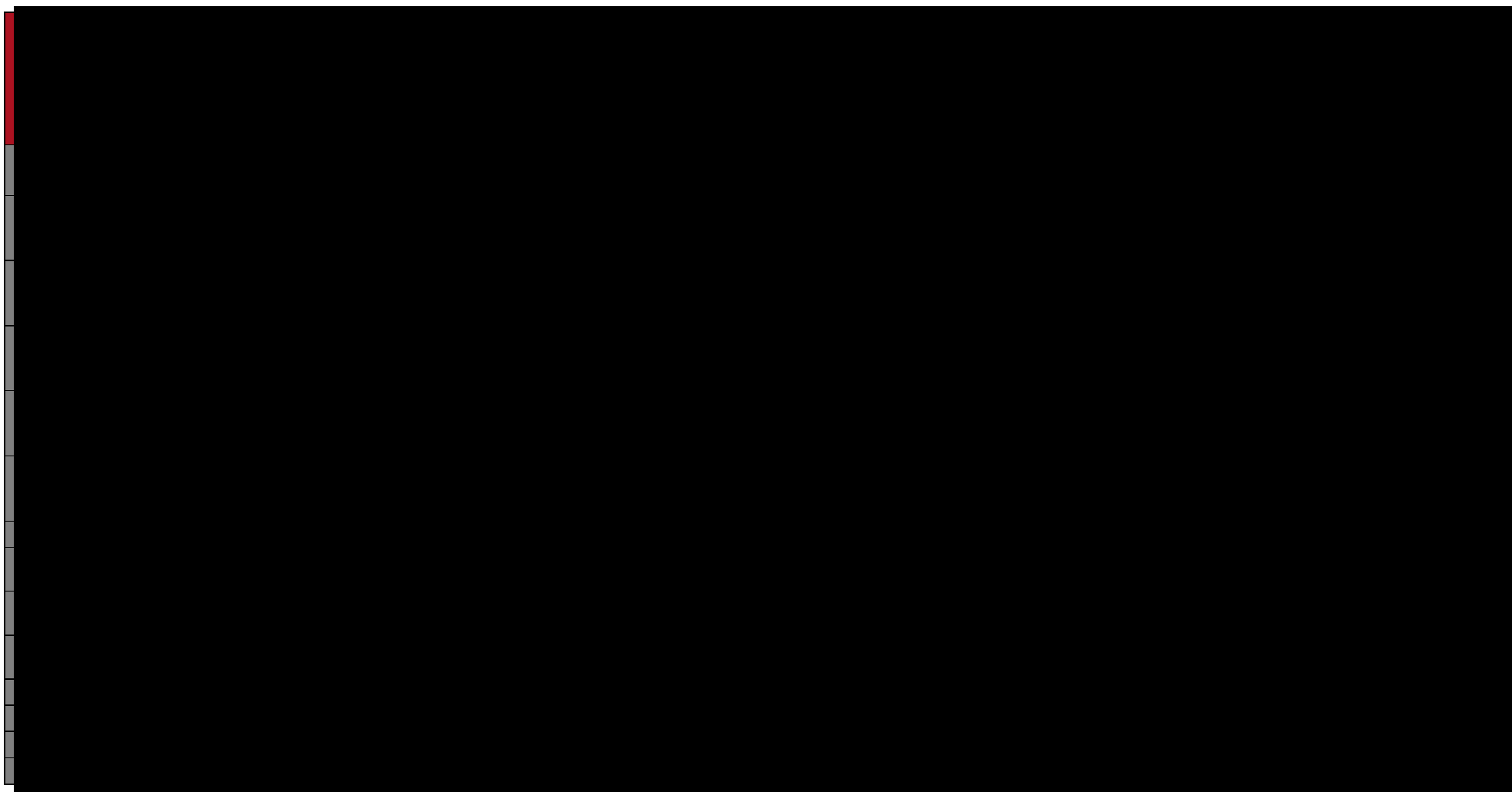






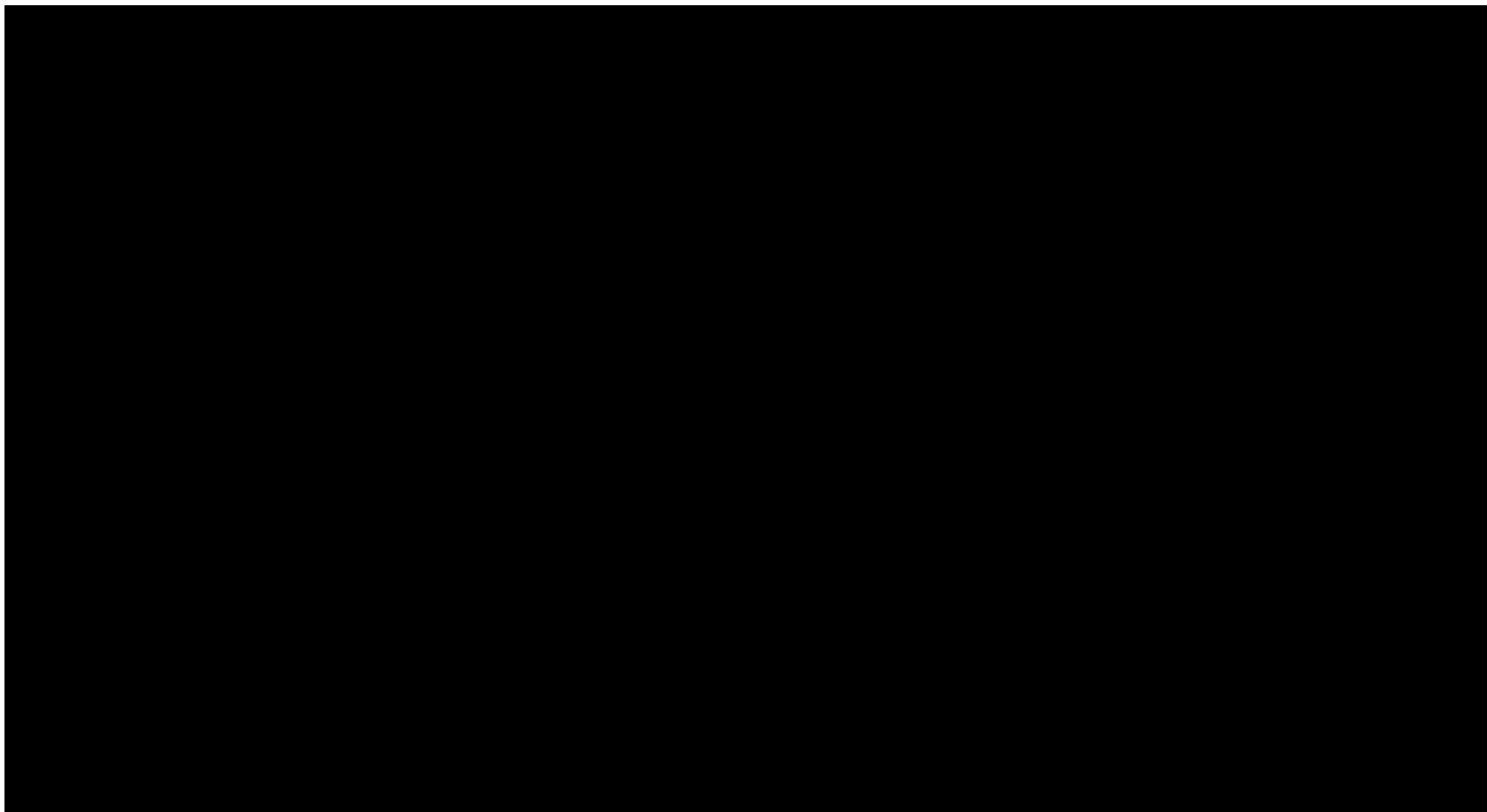


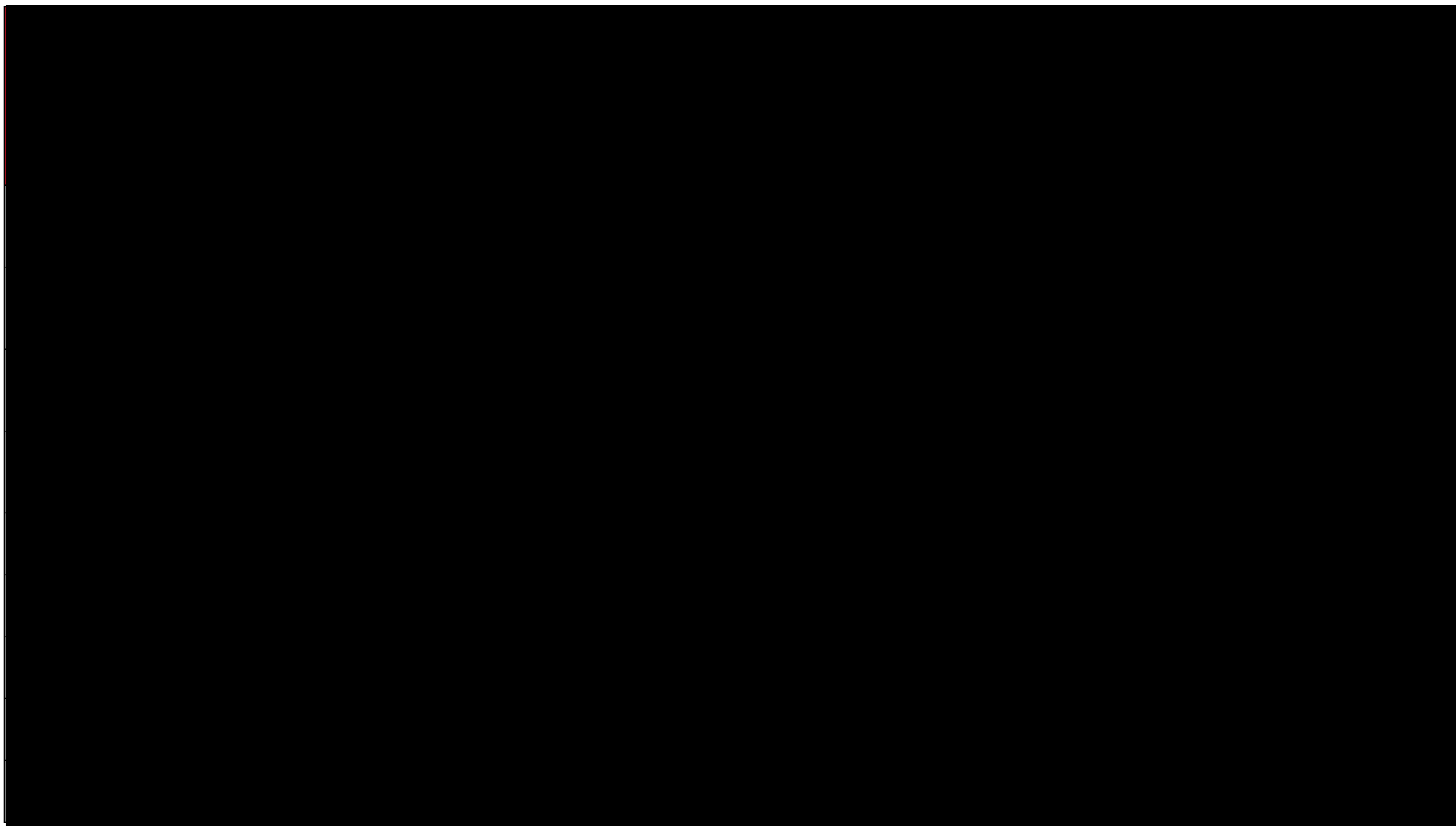


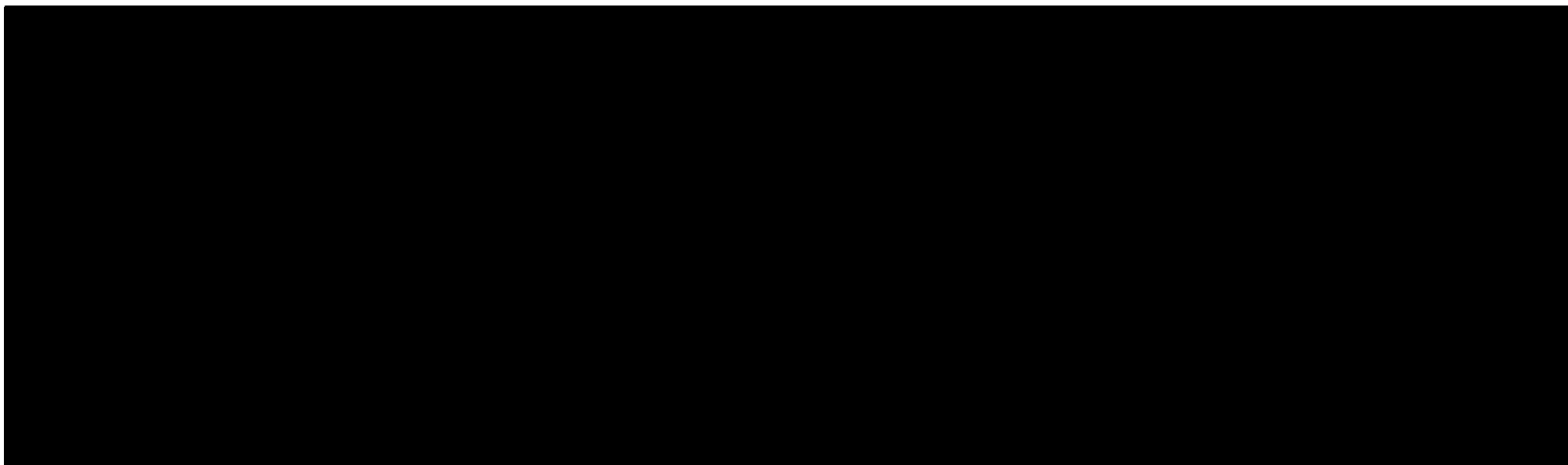


[Redacted text block]

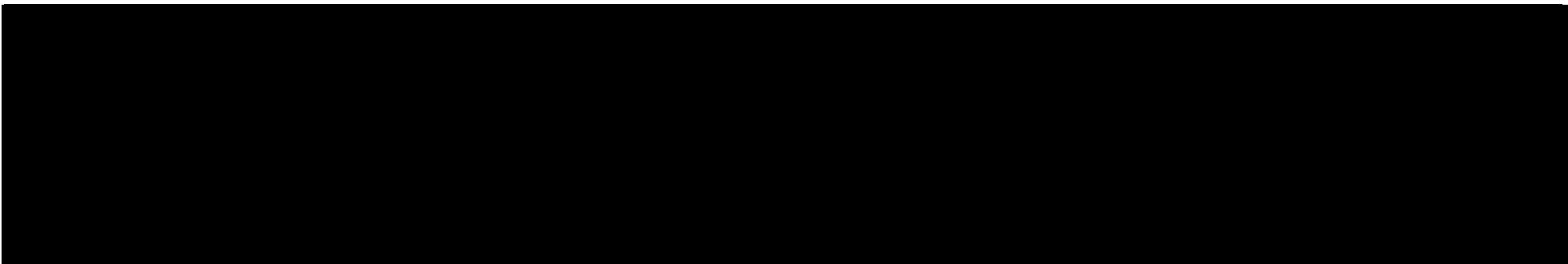
[Large redacted text block]

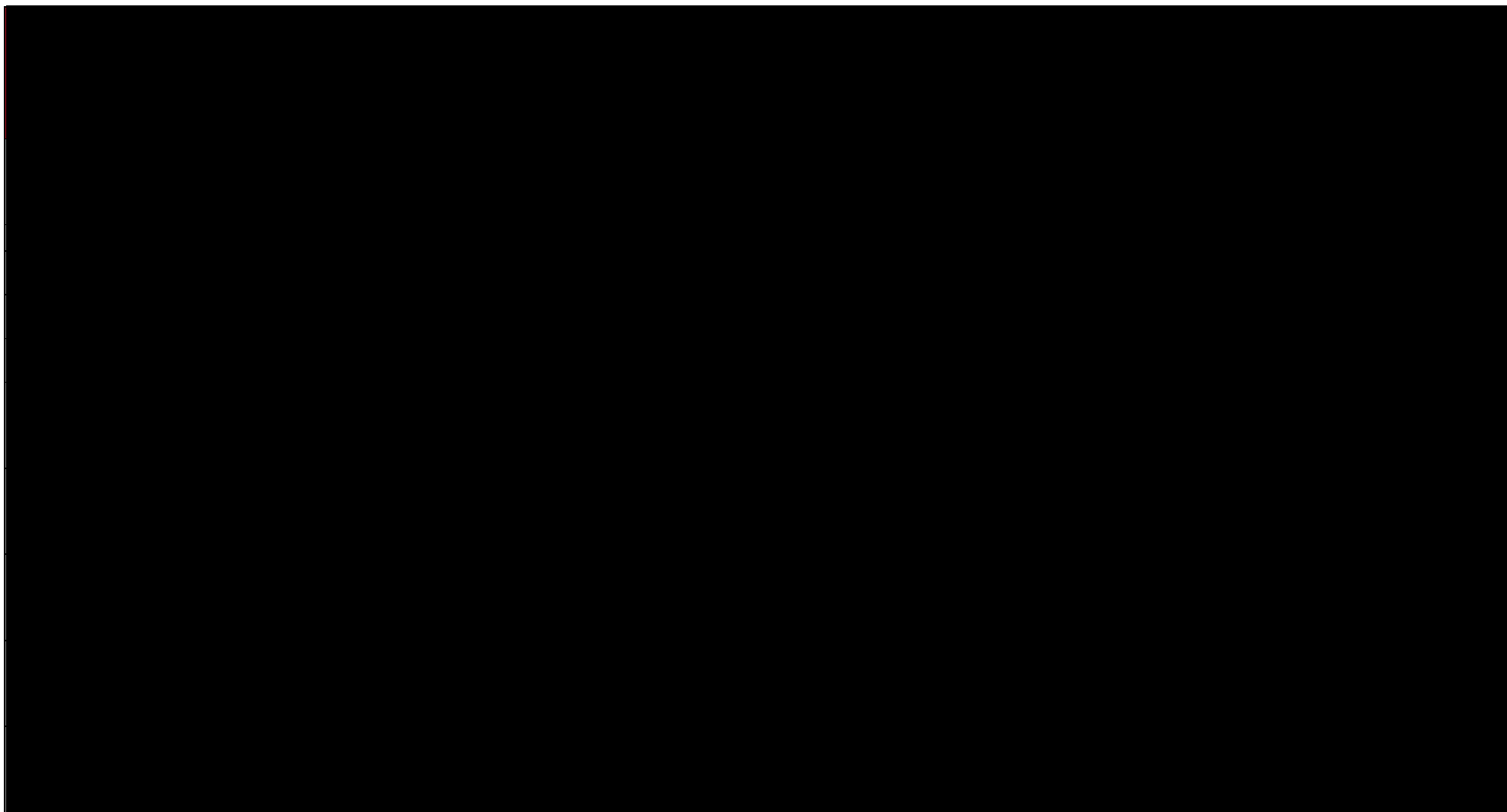


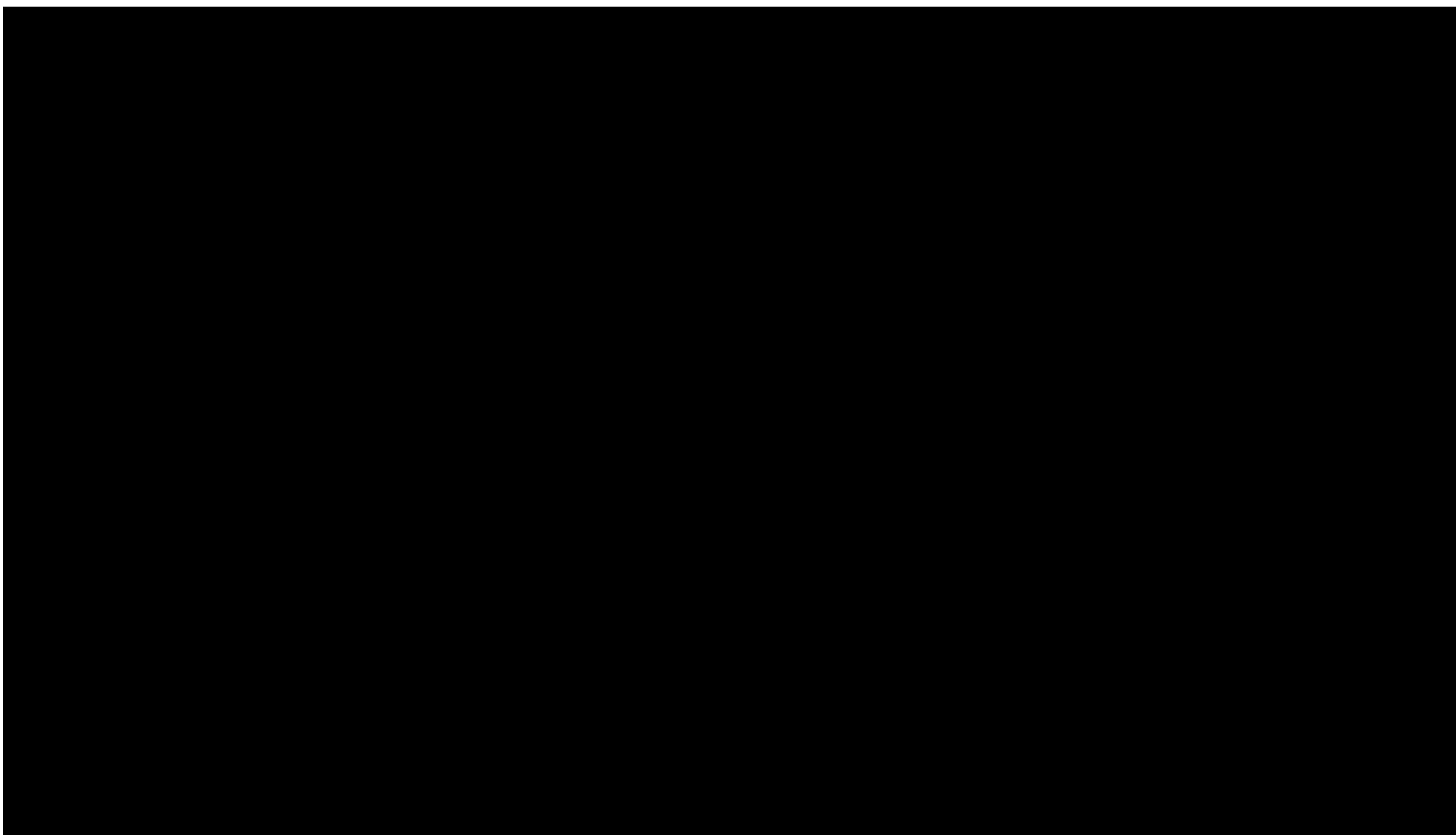


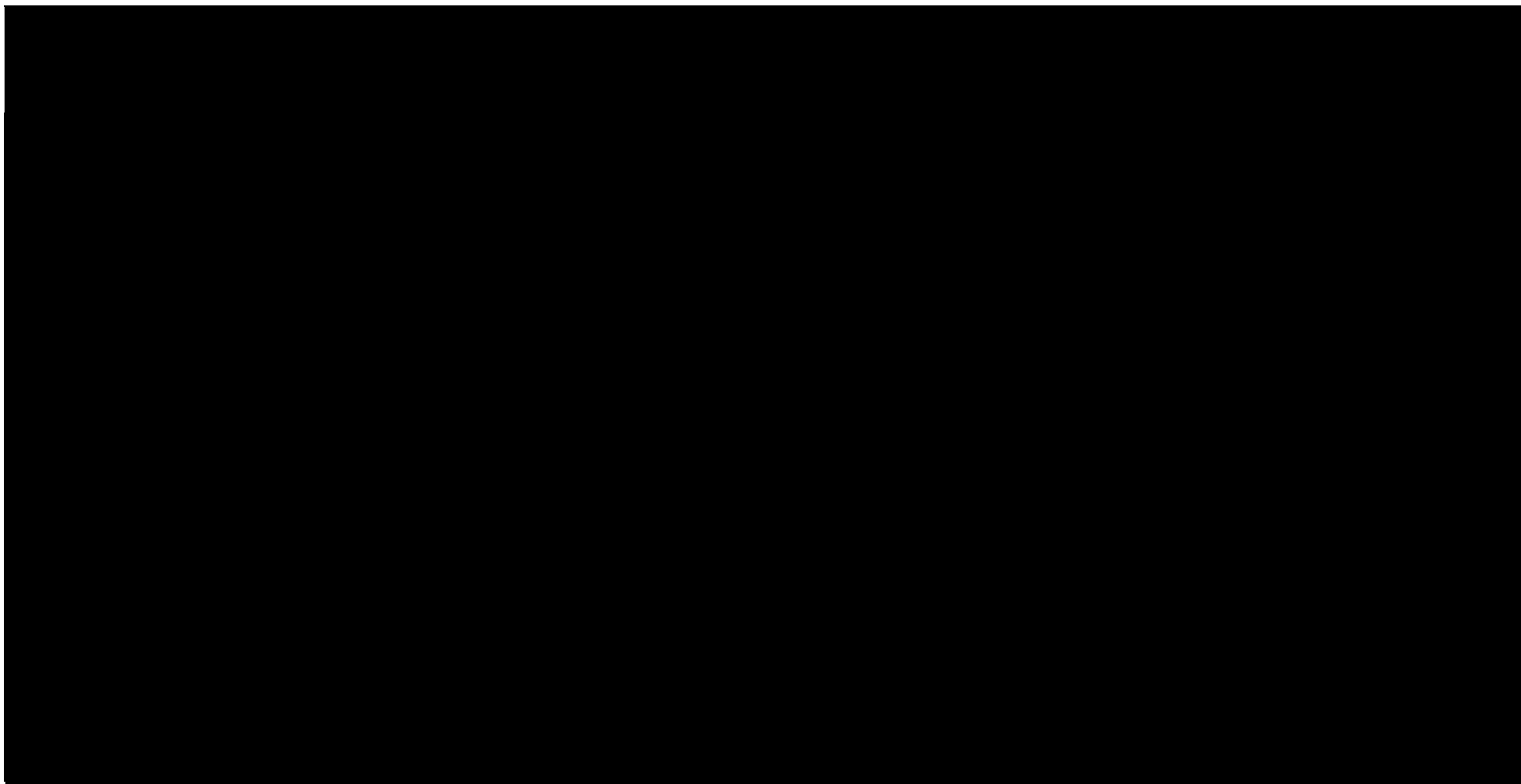


[Redacted text block]

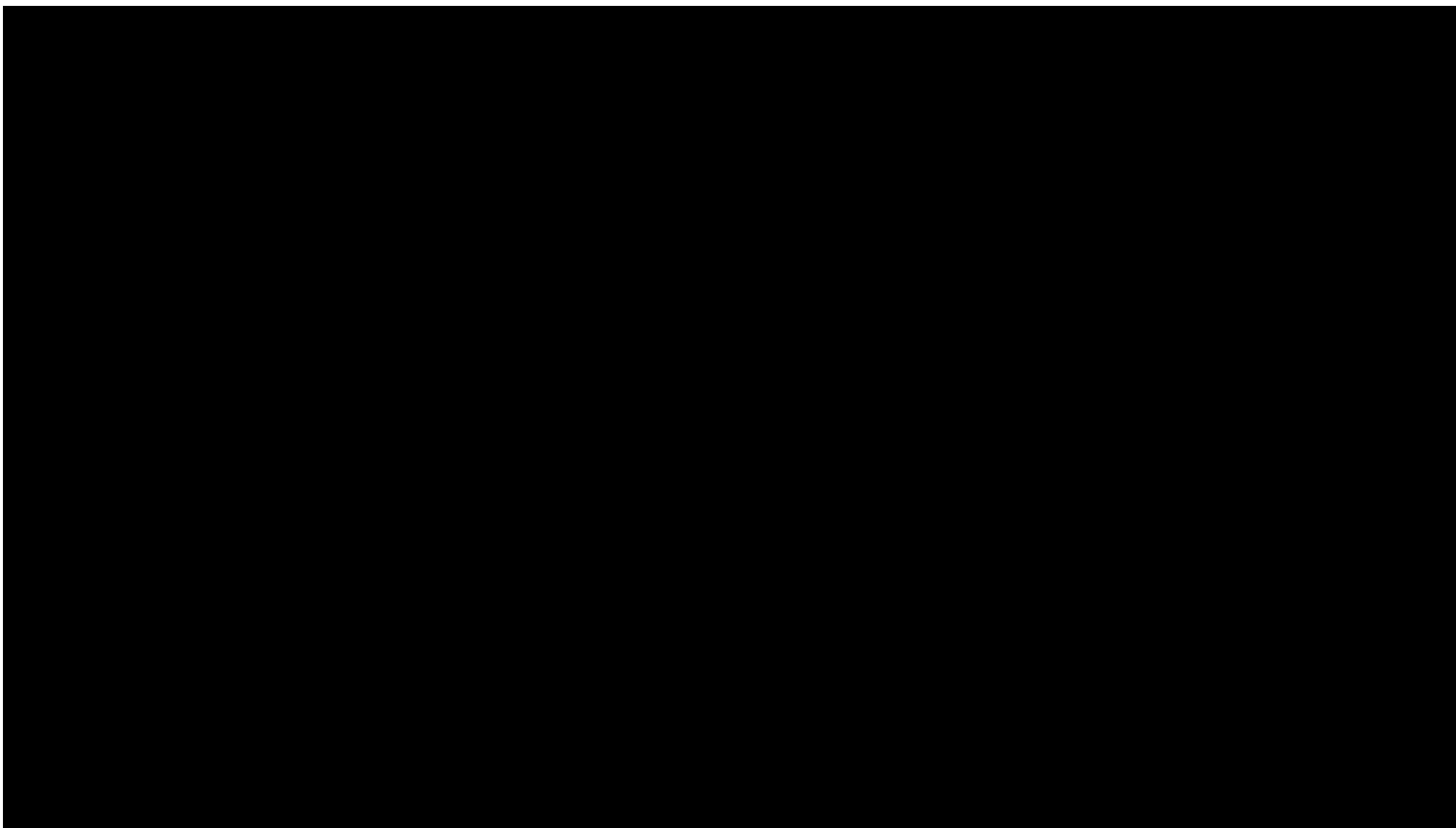


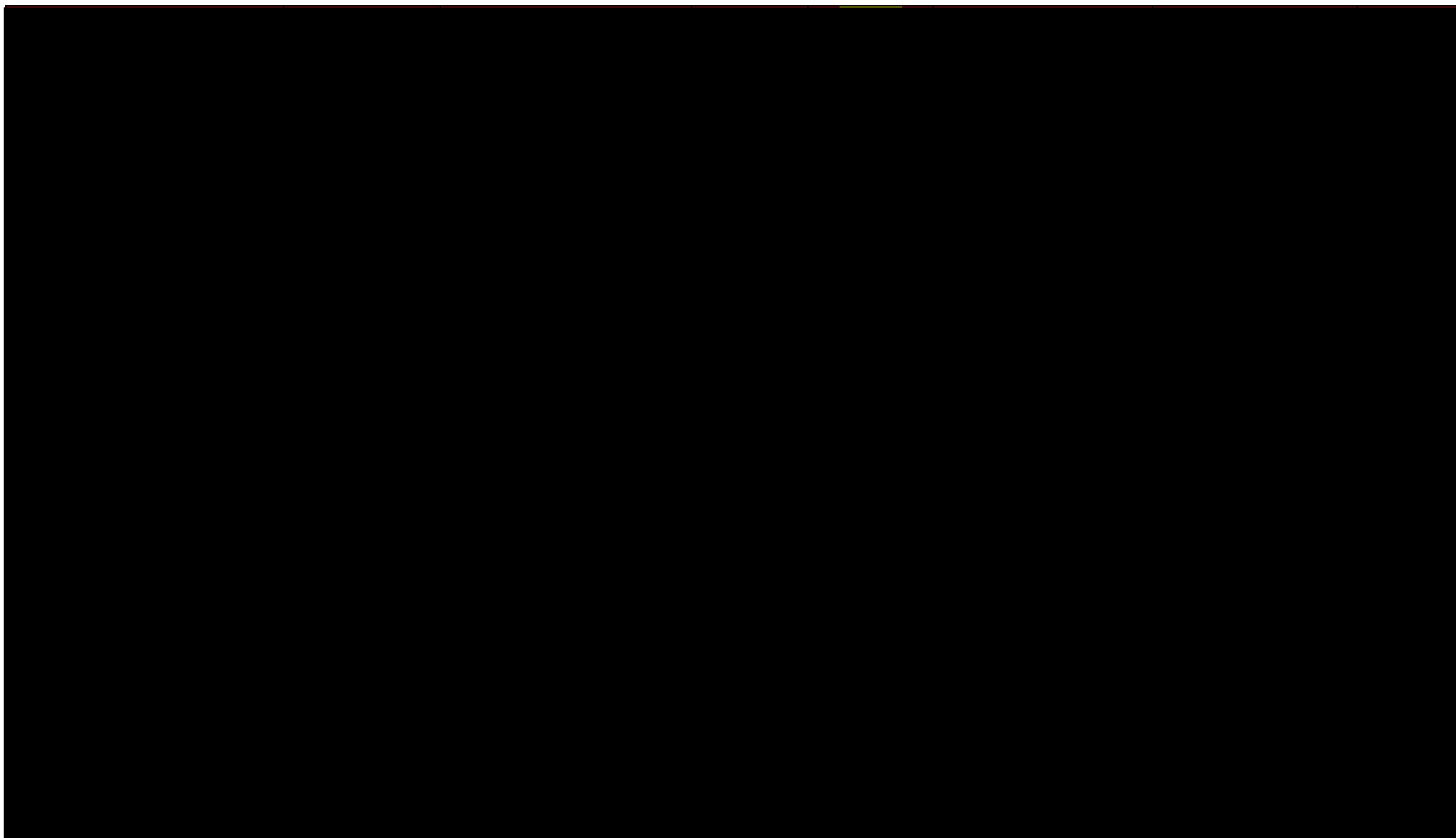








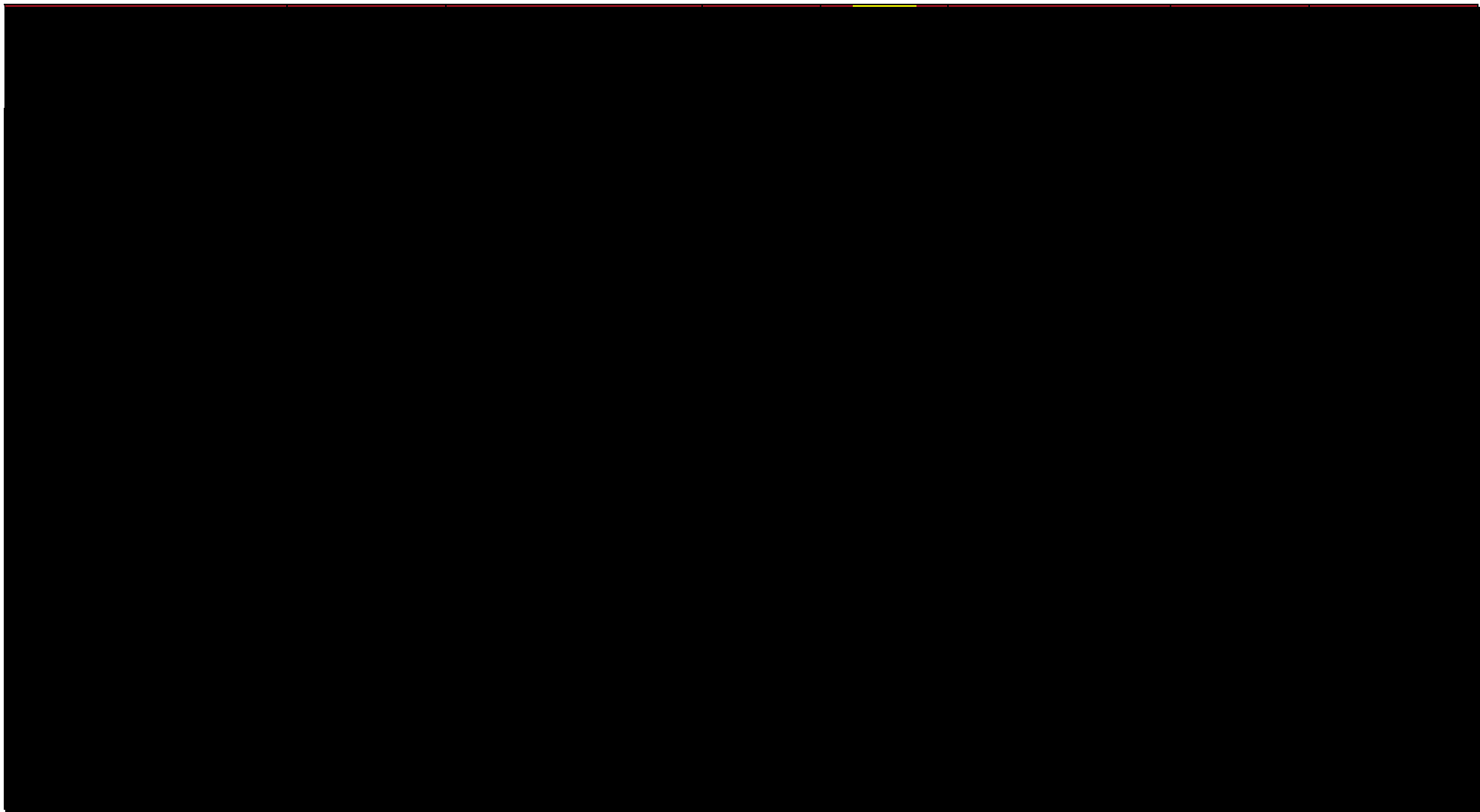


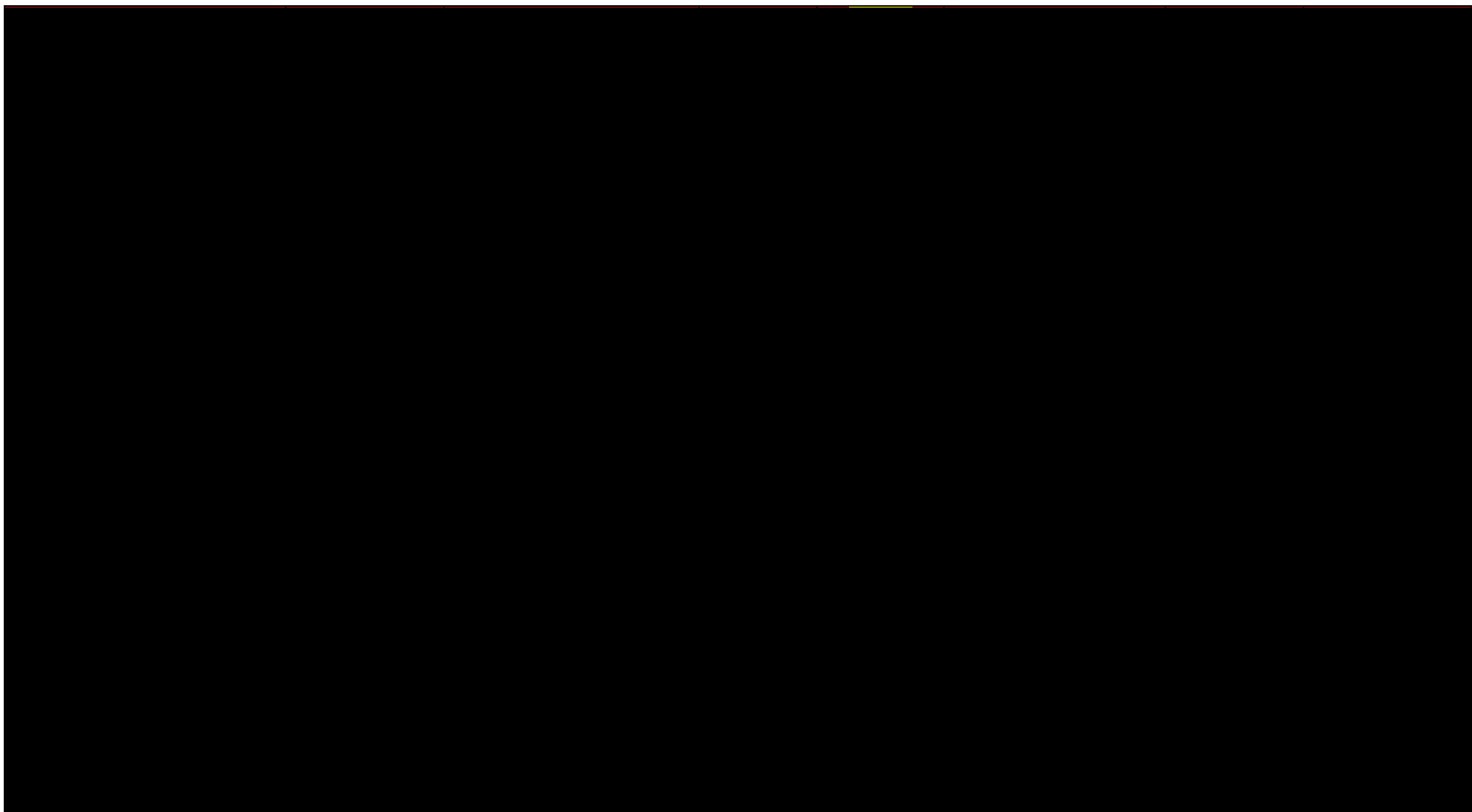


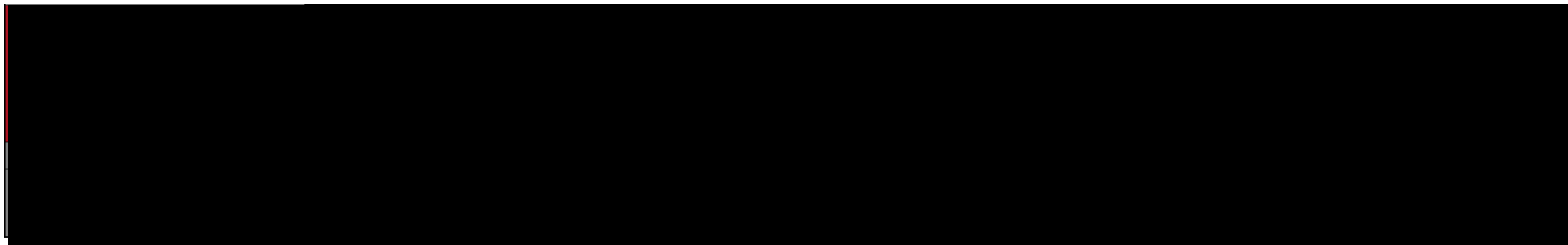
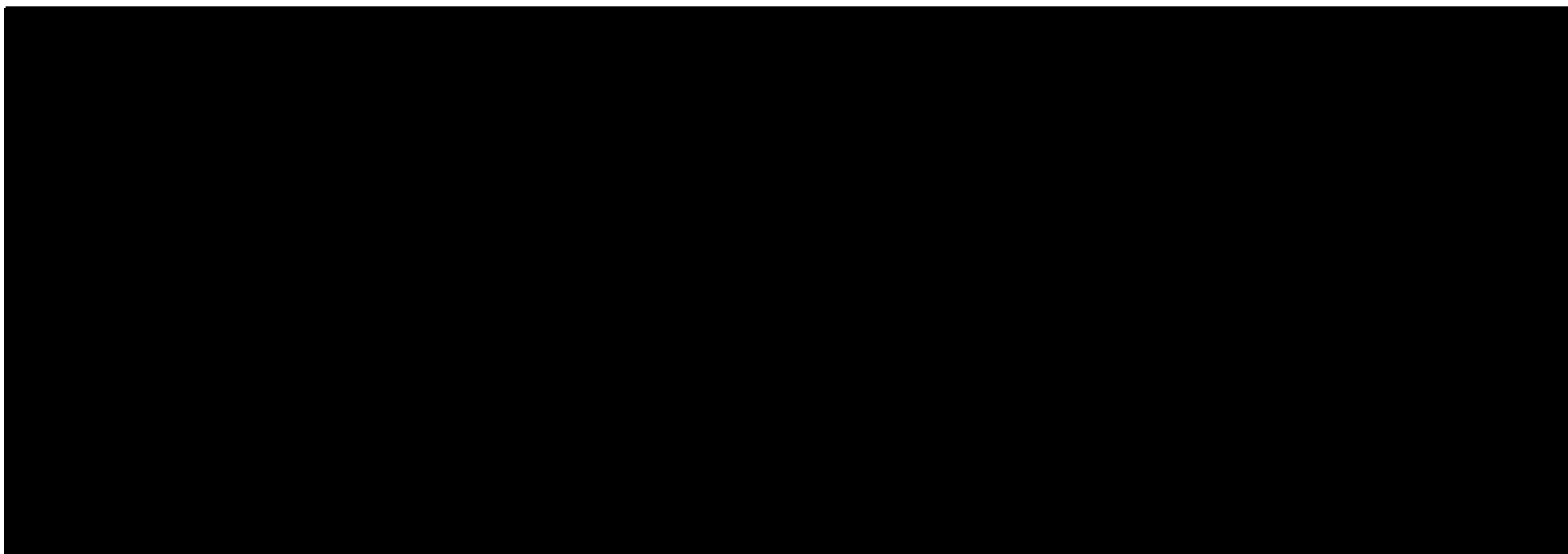
[Redacted content]

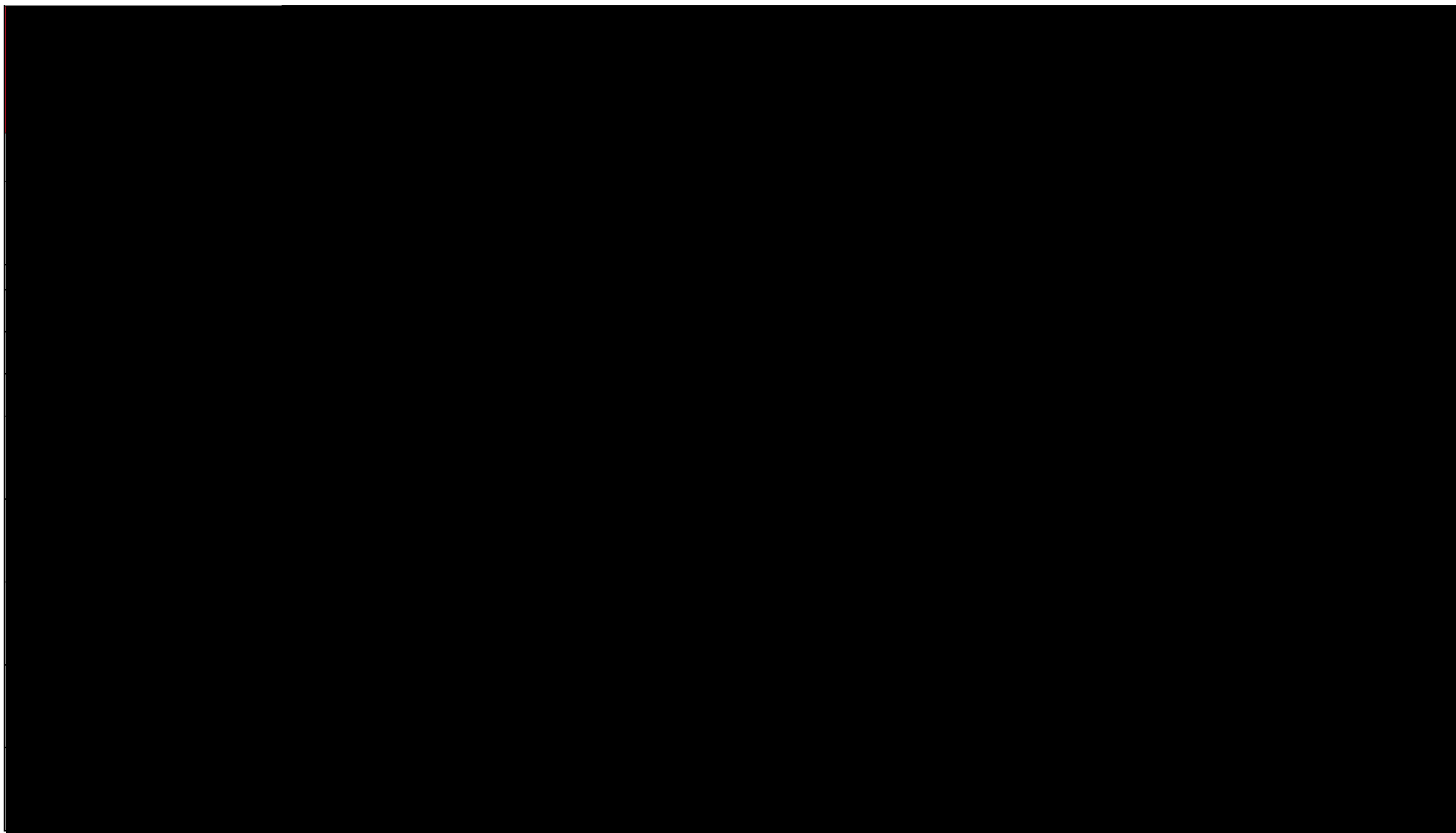
[Redacted content]

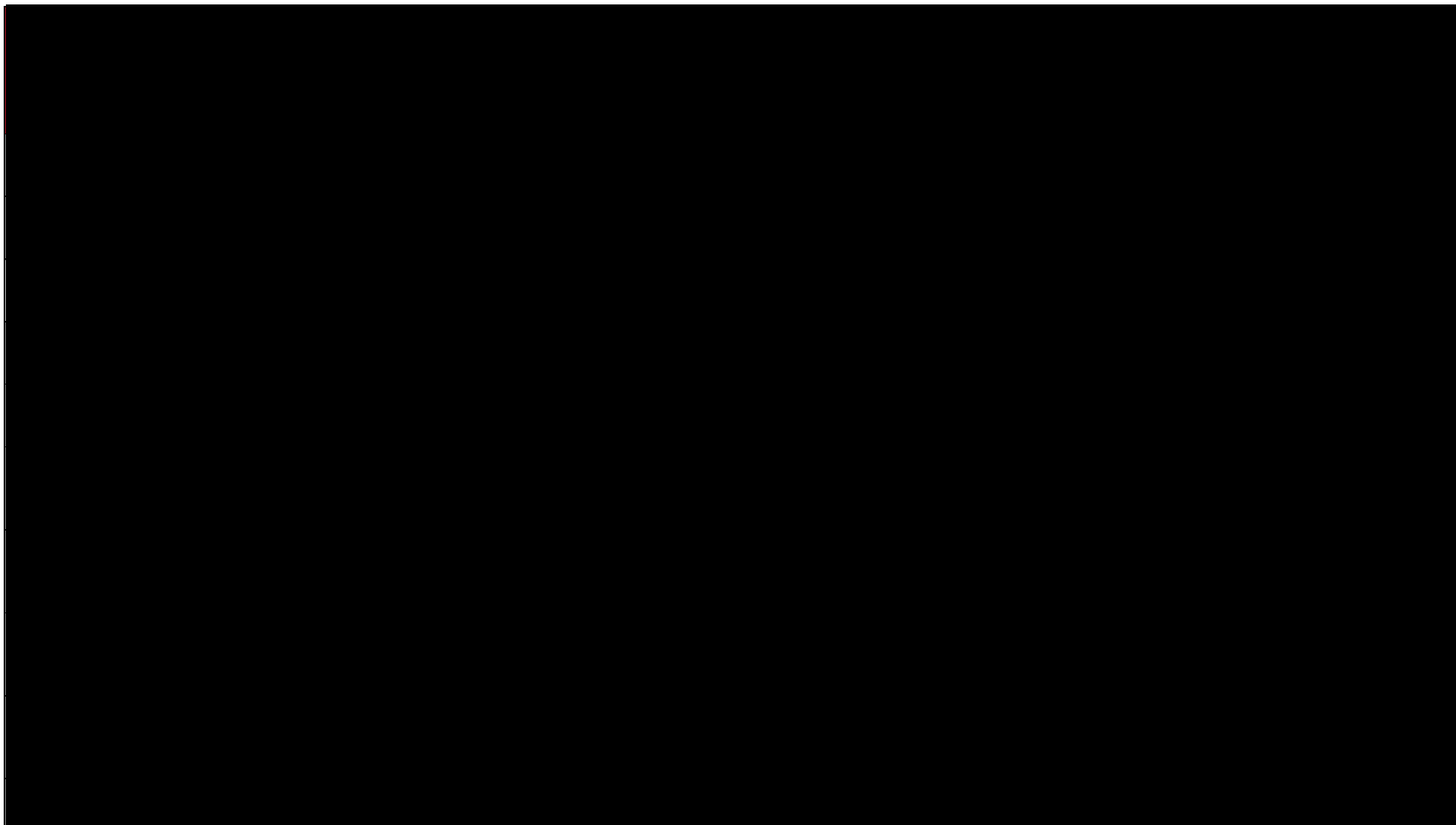
[Redacted content]

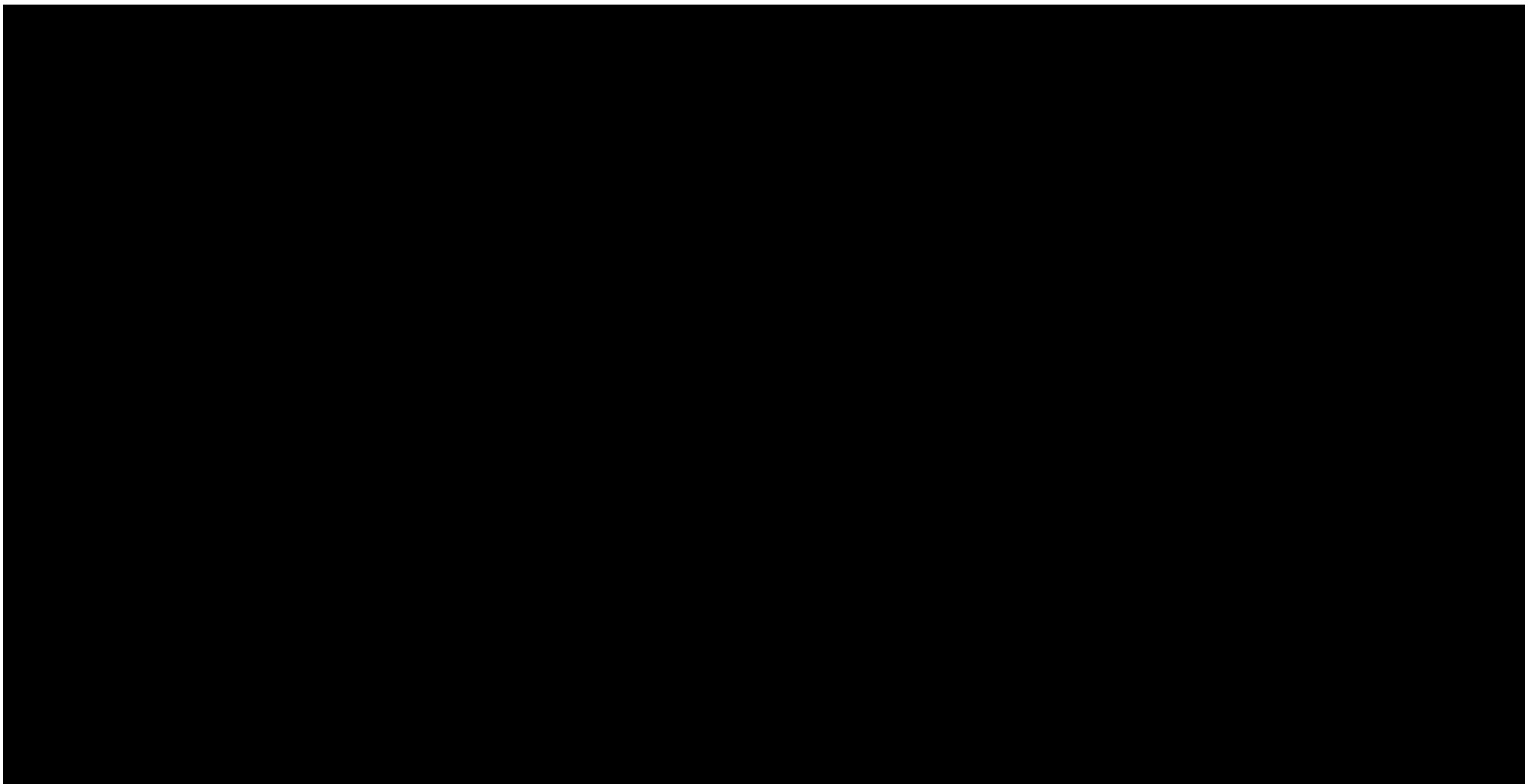




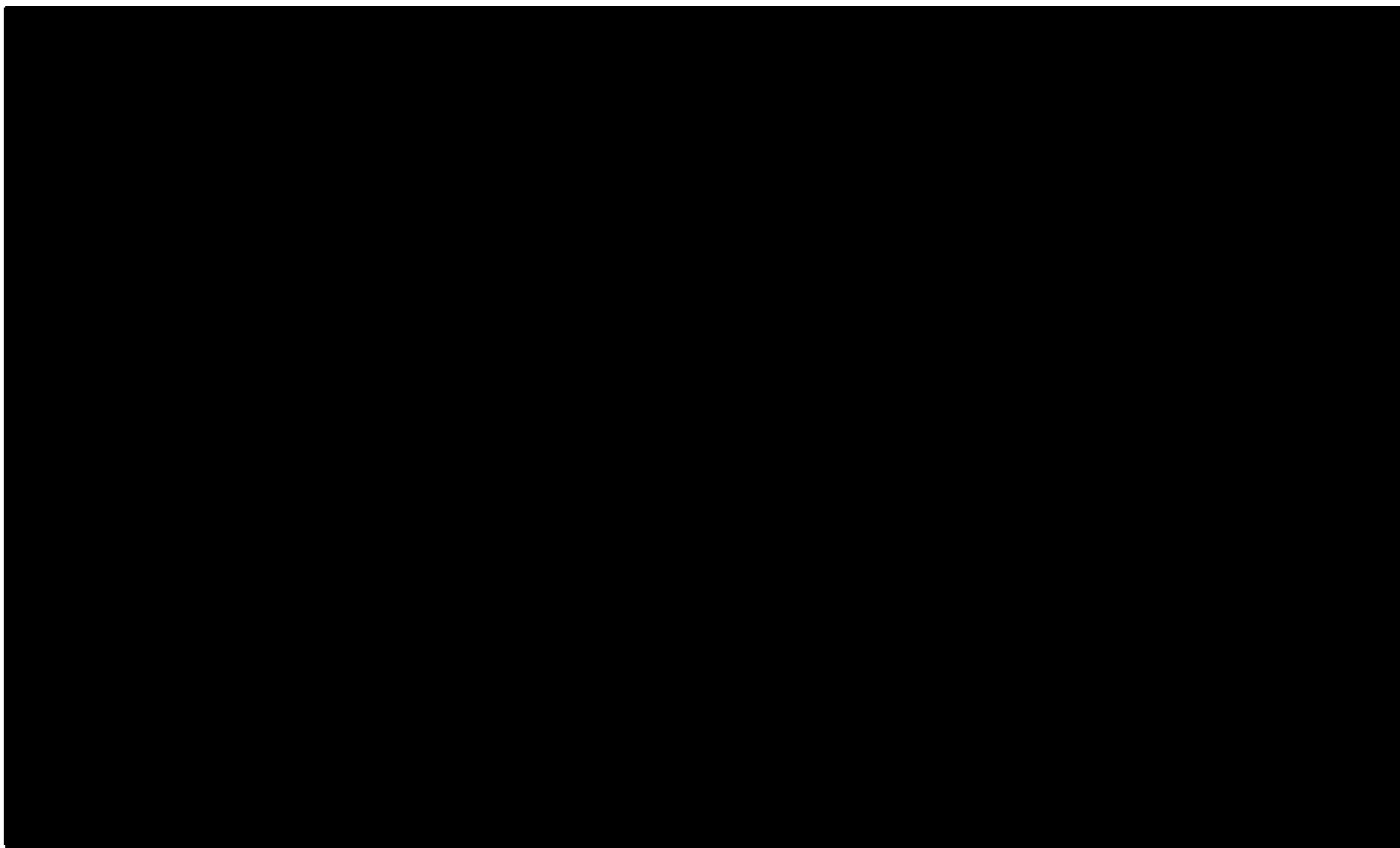


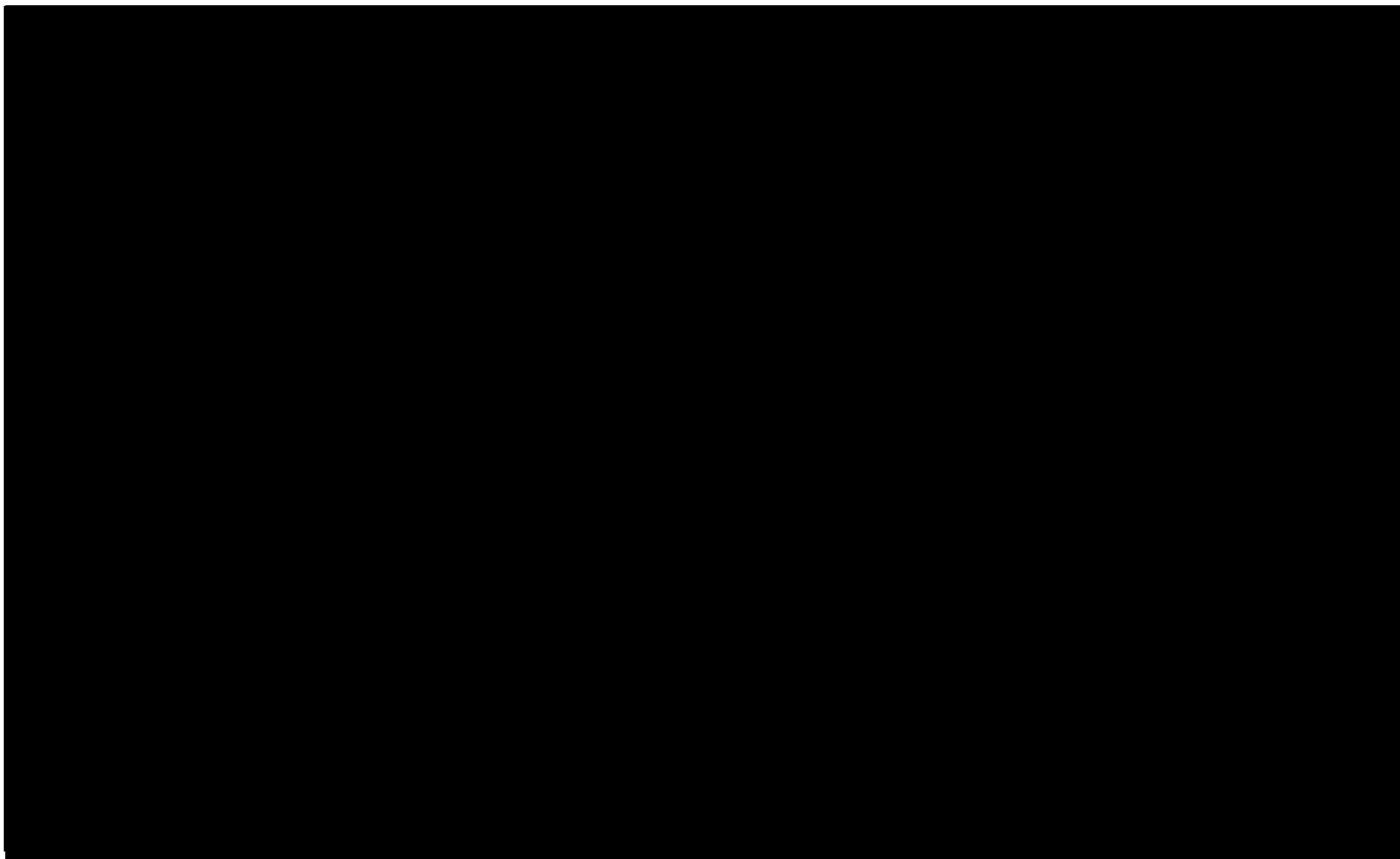








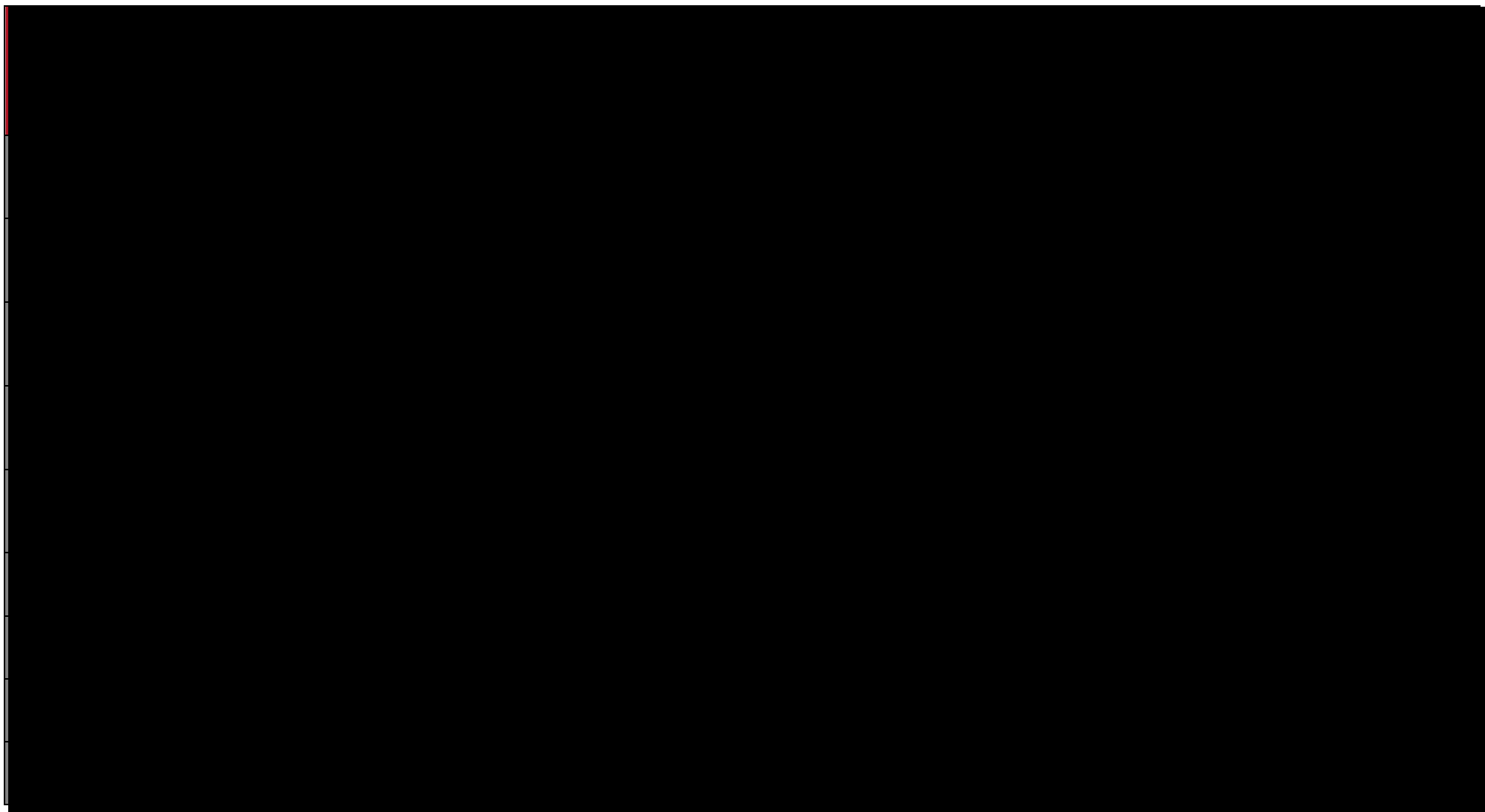


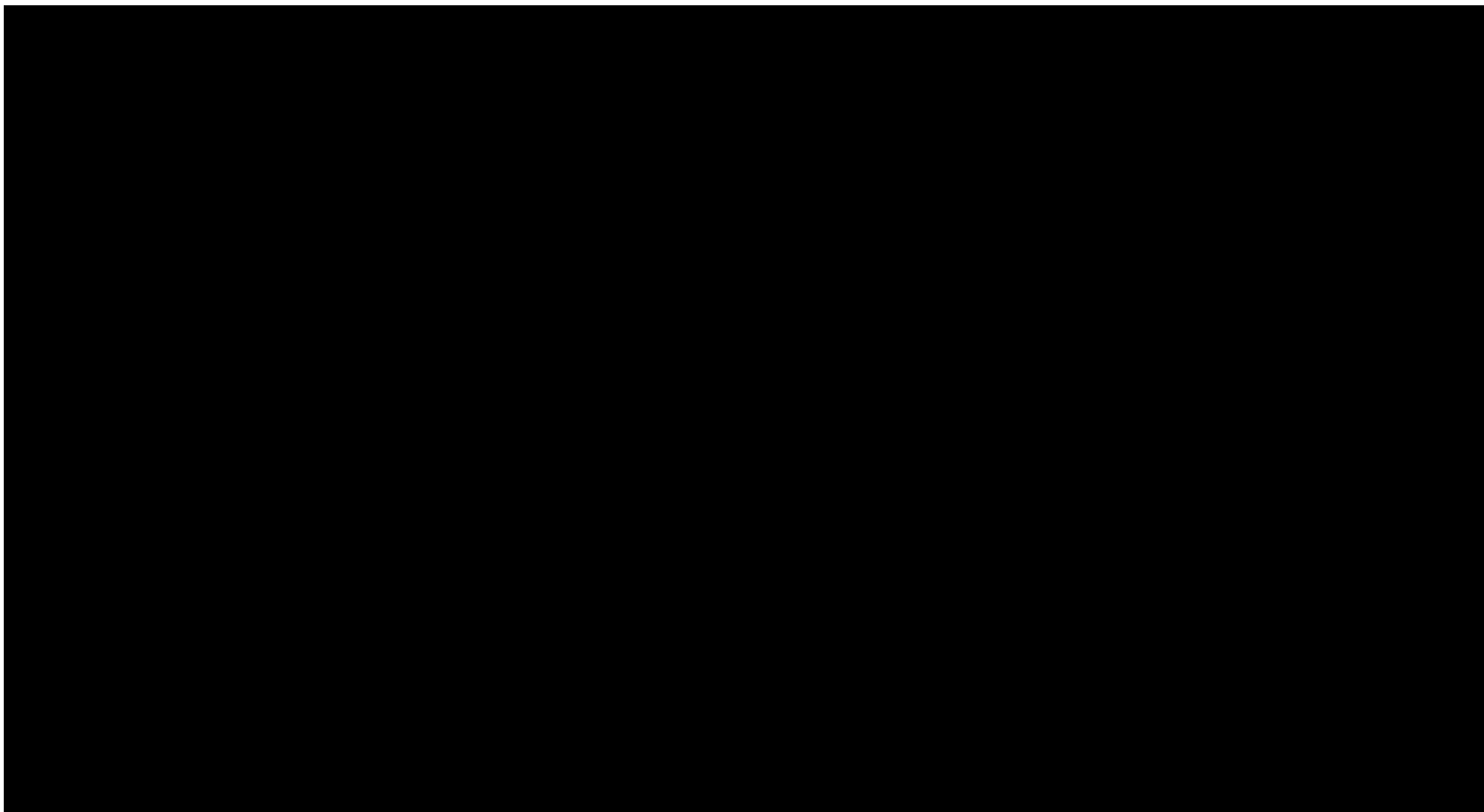


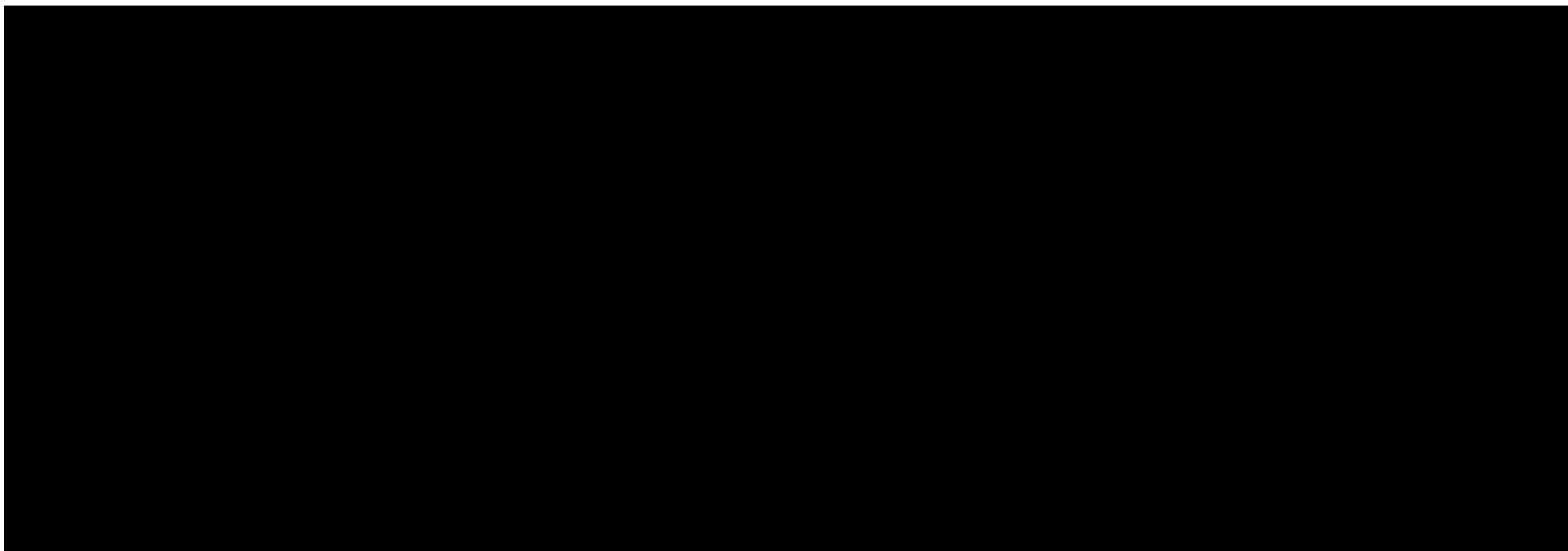
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

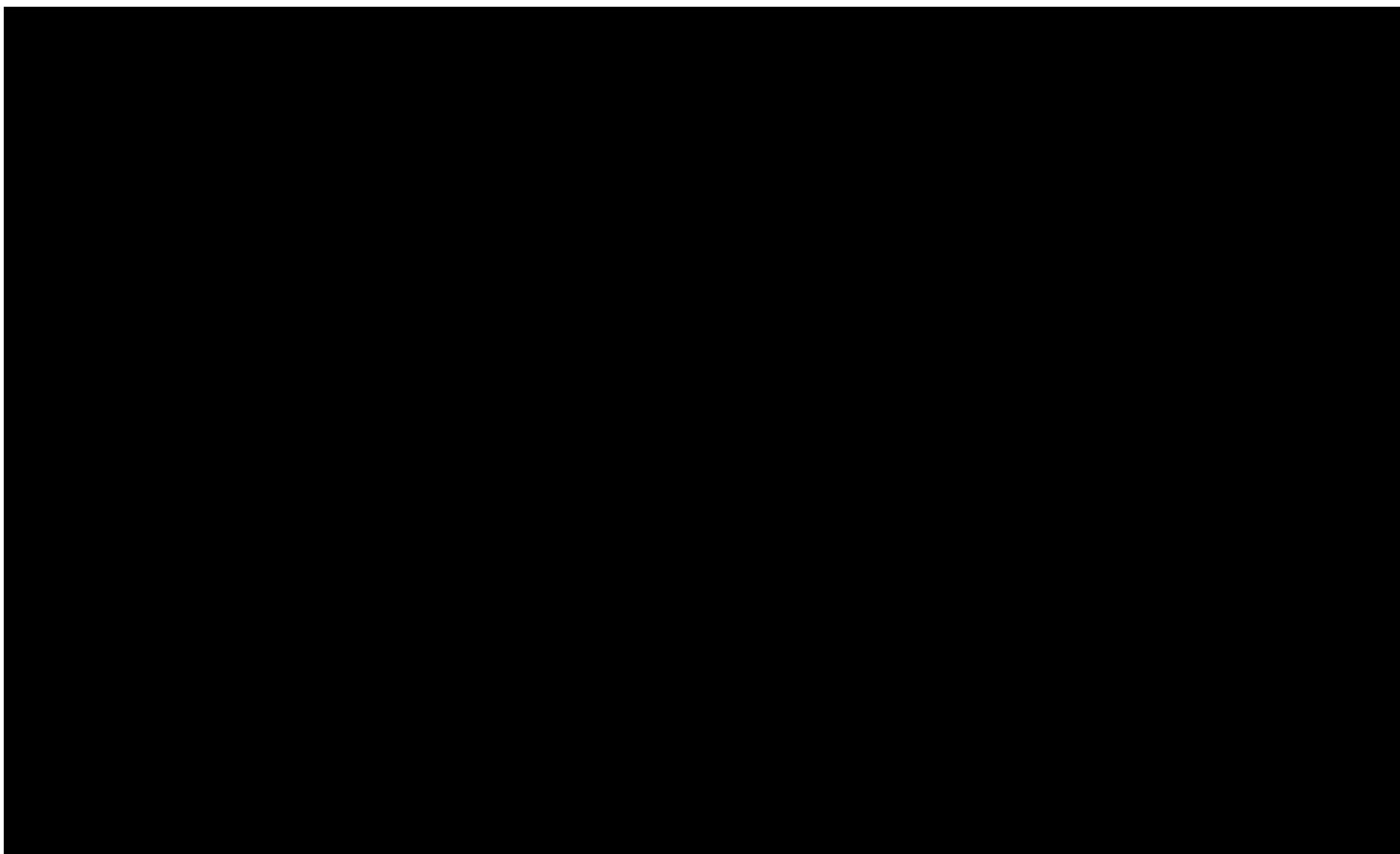


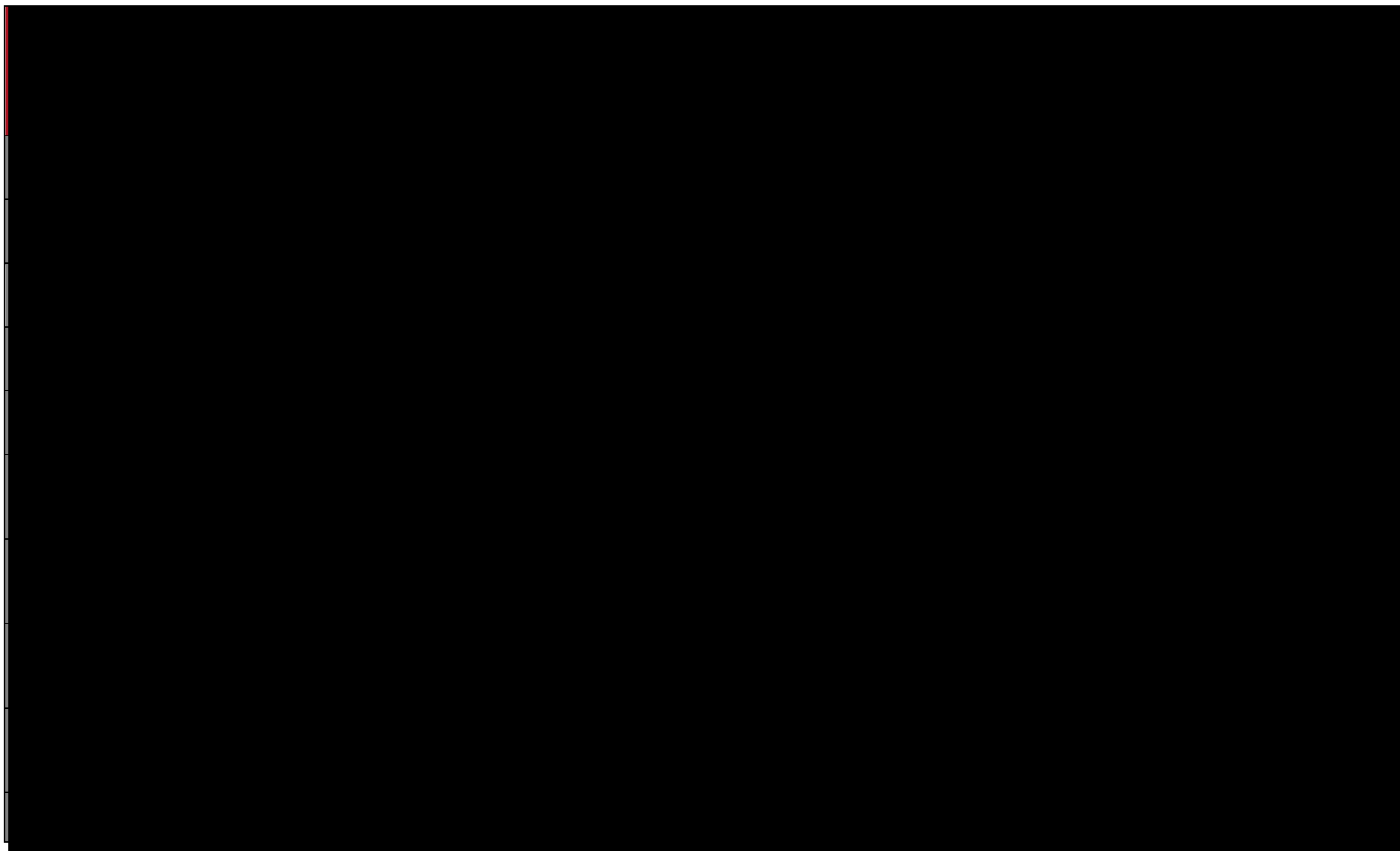


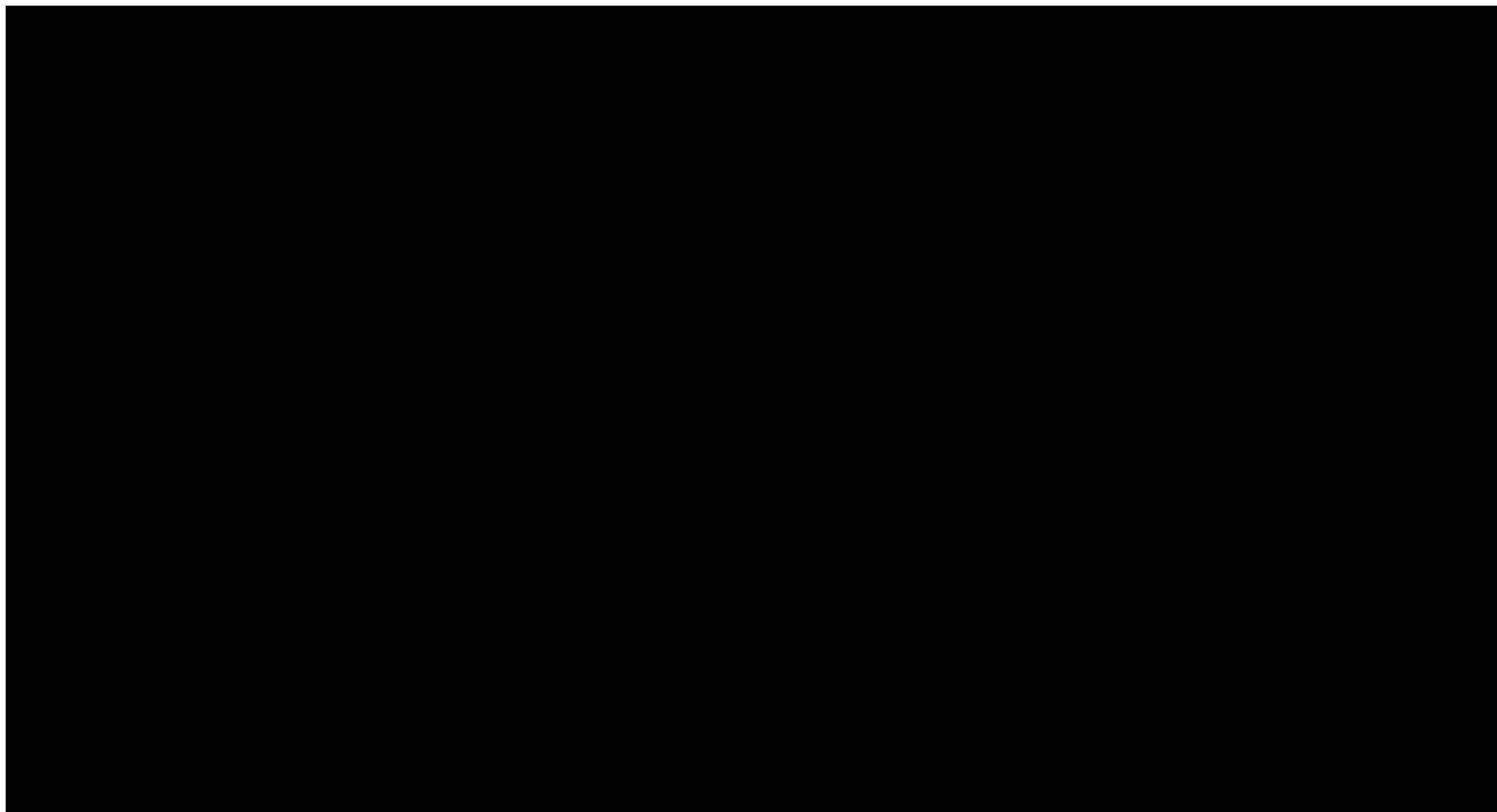


[Redacted text block]

[Redacted text block]

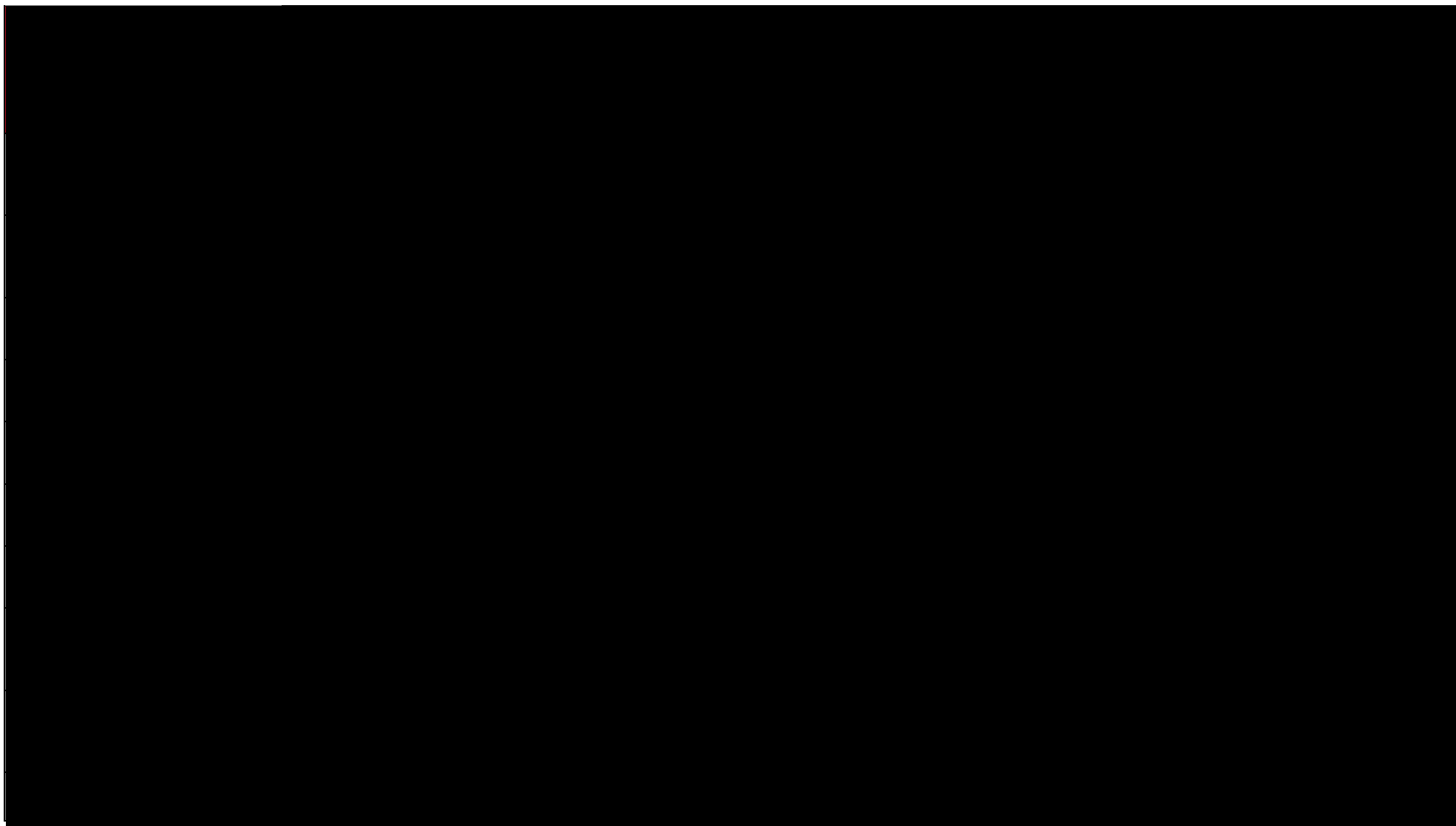


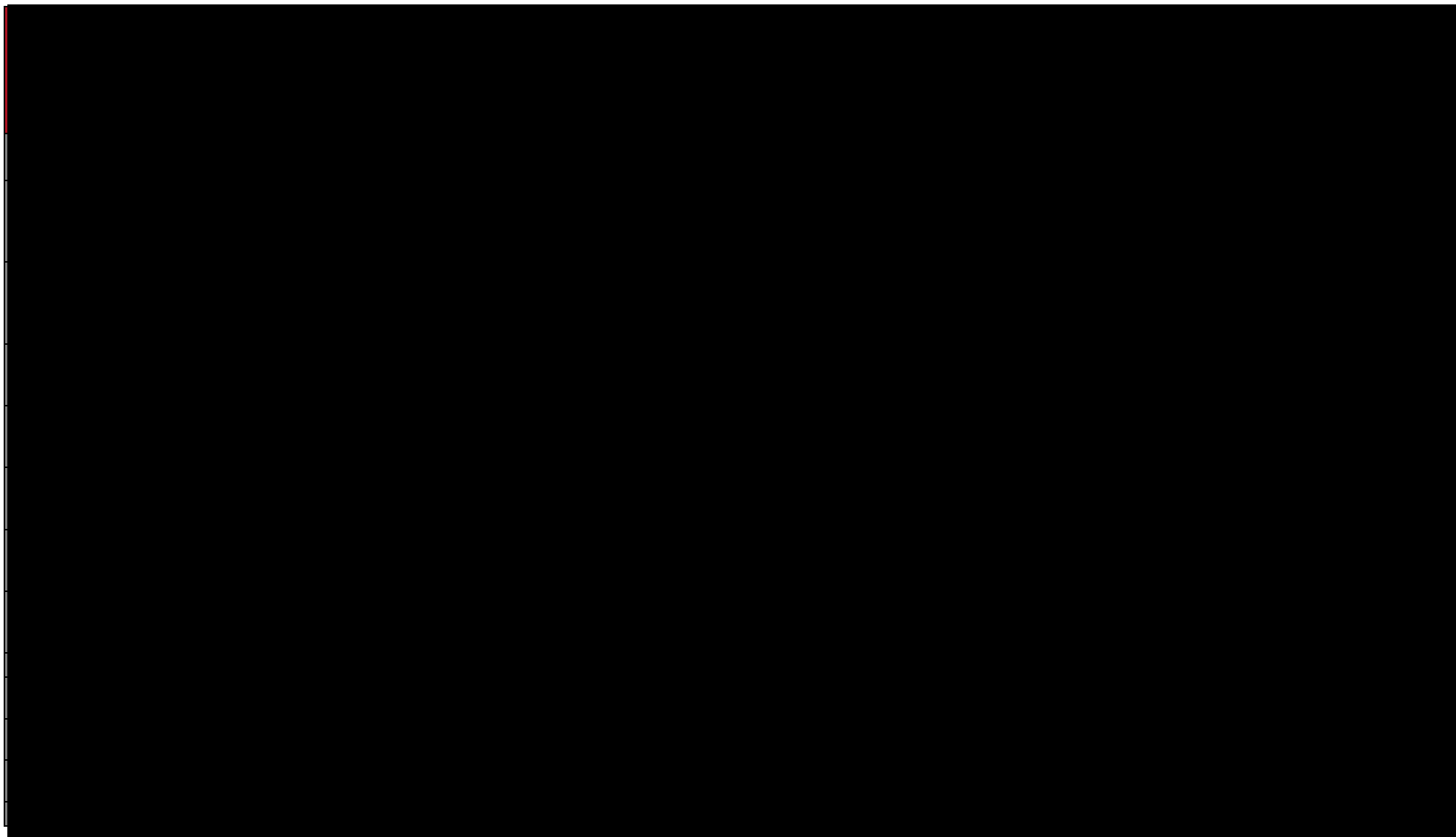


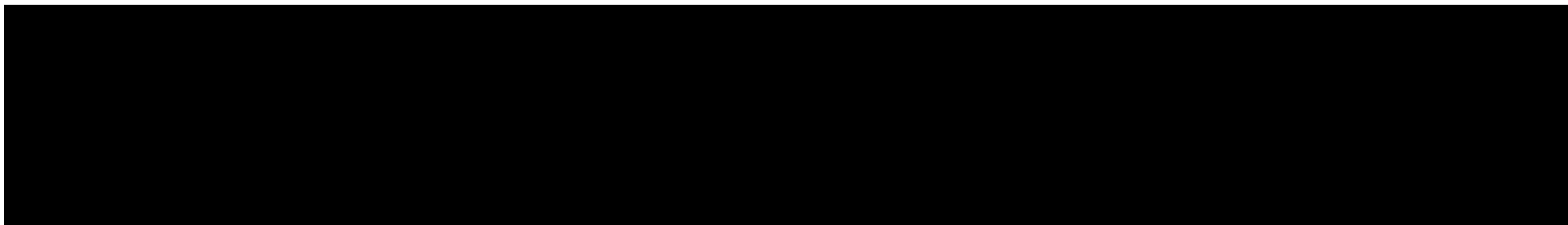


[Redacted text block]

[Large redacted text block]












| | |
|---|----|
| Tabela 15. Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN) | 43 |
| Tabela 16. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych | 44 |
| Tabela 17. Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych (PLN) | 44 |
| Tabela 18. Średni koszt zdarzeń niepożądanych..... | 45 |
| Tabela 19. Diagnostyka w programie lekowym <i>Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej</i> | 46 |
| Tabela 20. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego | 46 |
| Tabela 21. Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN) | 47 |
| Tabela 22. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia | 49 |
| Tabela 23.  | 55 |
| Tabela 24.  | 56 |
| Tabela 25.  | 57 |
| Tabela 26.  | 58 |
| Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji | 60 |
| Tabela 28.  | 65 |
| Tabela 29. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | 74 |
| Tabela 30. Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany | 77 |

Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....79

Tabela 32. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych79

Tabela 33. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....83

[Redacted content]

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]



18. Spis rysunków

| | | |
|---|-------|-----------|
| Rysunek 1 | | 21 |
| Rysunek 2. Częstość występowania $\geq 90\%$ poprawy według wskaźnika PASI | | 29 |
| Rysunek 3. Częstość występowania 100% poprawy według wskaźnika PASI | | 29 |
| Rysunek 4. Średnia procentowa poprawa wyniku w skali PASI w czasie 172 tyg. badania LIMMitless | | 30 |
| Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu | | 75 |
| Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | | 81 |

19. Bibliografia

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|---|---|
| Analiza kliniczna | Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza kliniczna, MAHTA 2022 |
| Analiza problemu decyzyjnego | Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. 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. |
| Armstrong 2022 | Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2022 Jan;12(1):167-184. |
| 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. |
| Blauvelt 2021 | Blauvelt A., Burge R., Malatestinic W. i in., Cost per cumulative clinical benefit of biologic therapies for patients with plaque psoriasis: a systematic review, J Manag Care Spec Pharm. 2021;27(1):84-94 |
| 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 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 |
| CIMPASI-1 CIMPASI-2 (Gordon 2021) | Gordon KB., Warren RB., Gottlieb i in., Long-term efficacy of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: 3-year results from two randomized phase III trials (CIMPASI-1 and CIMPASI-2), British Journal of Dermatology (2021) 184, pp652–662 |
| | |
| 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 |
| 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 kwietnia 2022 r. |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|----------------------------|---|
| Dane przetargowe | Dane z przetargów publicznych: ☉ http://www.klinika-zabrze.med.pl/szpital/news12.html ☉ https://platformazakupowa.pl/transakcja/535500 ☉ https://platformazakupowa.pl/transakcja/534830 |
| 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. |
| 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. |
| 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. |
| LIMMitless (Papp 2021) | Papp K.A., Lebwohl M.G., Puig L., i in., Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up, Br J Dermatol 2021, Dec;185(6):1135-1145. |
| NICE 2019 | Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID1398], https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/evidence/committee-papers-pdf-6895106173 (data dostępu: 11.04.2022 r.) |
| NICE Ikskizumab | <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 technology 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. |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|---|--|
| PHOENIX | Kimball AB., Gordon KB., Fakharzadeh S. i in., Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years; British Association of Dermatologists 2012 166, pp861–872 |
| 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 łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” regulowany załącznikiem B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia |
| REALITY (Shear 2014) | Shear N. H., Hartmann M., Toledo-Bahena M., i in., Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice, British Journal of Dermatology 2014, 171(3), 631-641. |
| Reich 2019 | Reich K., Warren RB., Coates LC. I in., Long-term efficacy and safety of secukinumab in the treatment of the multiple manifestations of psoriatic disease, JEADV 2020, 34, 1161–1173 |
| reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Reich 2019) | Reich K., Warren Rb., Iversen L. i in., Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks* British Journal of Dermatology (2020) 182, 605–617 |
| REVEAL (Gordon 2012) | Gordon K., Papp K., Poulin Y., i in., Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL, Journal of the American Academy of Dermatology 2012, 66(2), 241-251. |
| 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 |
| Sbidian 2022 | Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 5. Art. No.: CD011535 |
| Shikiar 2006 | Shikiar 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. |
| Sprawozdania 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 |
| Tyring 2007 | Tyring S., Gordon K. B., Poulin Y. i in., Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis, Archives of dermatology 2007, 143(6), 719-726. |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--|---|
| UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Augustin 2020) | Augustin M., Lambert J., Zema C. i in., Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltiMMA-1 and UltiMMA-2 Randomized Clinical Trials, <i>JAMA Dermatol</i> 2020 Dec 1;156(12):1344-1353. |
| UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Gooderham 2022) | Gooderham M., Pinter A., Ferris L.K., i in., Long-term, durable, absolute Psoriasis Area and Severity Index and health-related quality of life improvements with risankizumab treatment: a post hoc integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2022 Jun;36(6):855-865 |
| UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Gordon 2018) | Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M. i in., Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, <i>Lancet</i> 2018 Aug 25;392(10148):650-661. |
| UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Strober 2020) | Strober B., Menter A., Leonardi C. i in., Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltiMMA-1 and UltiMMA-2 studies, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020 Dec;34(12):2830-2838. |
| UNCOVER-3 (Blauvelt 2021) | Blauvelt A., Lebwohl M. G., Mabuchi T., i in., Long-term efficacy and safety of ixekizumab: A 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(2), 360-368. |
| 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> <i>Pharmacoeconomics.</i> 2013 Sep;31(9):823-39. |
| VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021) | Reich K., Gordon K. B., Strober B. E. i in., Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, <i>British Journal of Dermatology</i> 2021, 185(6), 1146-1159. |
| Woolacott 2006 | Woolacott N, Hawkins N, Mason A i in., <i>Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review.</i> <i>Health Technol Assess.</i> 2006 Nov;10(46):1-233 |
| Wykaz leków refundowanych | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r. |
| Wytoczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne 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 |