

Stelara[®] (ustekinumab)

w leczeniu łuszczycy

Analiza ekonomiczna

Wersja 3.0

Kraków 2012

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.5	Przegląd badań ekonomicznych	131
1.5.1	Metodyka.....	131
1.5.1.1	Cel	131
1.5.1.2	Opis wyszukiwania danych źródłowych	131
1.5.1.3	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych	132
1.5.2	Wyniki wyszukiwania ekonomicznych badań wtórnych	132
2.	Piśmiennictwo	147
3.	Załączniki.....	153
3.2	Definicje skal stosowanych w analizie	158
3.4	Spis tabel	160
3.5	Spis wykresów	162

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Wykonana analiza miała na celu ocenę kosztów-efektywności preparatu Stelara® (ustekinumab).

[Redacted text]

Metodyka

Analiza ekonomiczna została oparta na wykonanej wcześniej porównawczej analizie efektywności klinicznej.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Dodatkowe dane dotyczące innych parametrów modelu uzyskano w wyniku systematycznych i szybkich przeglądów literatury, informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz od podmiotu odpowiedzialnego. Na drodze modelowania, wyniki badań klinicznych zostały ekstrapolowane na dożywni horyzont czasowy. Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany *de novo* przy użyciu oprogramowania *TreAge Pro 2011*. W modelu, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi odpowiadającymi poziomom odpowiedzi na zastosowane leczenie.

[Redacted text] zastosowano metodę obliczeniową mikrosymulacji (indywidualnych symulacji Monte Carlo). Podstawowe założenia opracowanego modelu są zgodne z brytyjskim modelem York, na którym oparto m.in. analizę ekonomiczną wykonaną dla systemu brytyjskiego (*Janssen-Cilag 2009*), na podstawie której ustekinumab uzyskał pozytywną rekomendację *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009)*.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

[Redacted content]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

ALF	alefacept
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	brak danych
BSA	obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
con.	terapia ciągła
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	analiza koszty-użyteczność (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DN	działania niepożądane
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EFA	efalizumab
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
ETN	etanercept
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HODaR	<i>Health Outcomes Data Repository</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IL	<i>interleukina</i>
INF	infliksymab
int.	terapia cykliczna
ISPOR	<i>International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
JGP	jednorodne grupy pacjentów
m.c.	masa ciała
MID	minimalna istotna różnica (z ang. <i>minimally important difference</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
MTX	metotreksat
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
p.p.	punkty procentowe
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBO	placebo
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>

PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PsoReg	<i>National Registry for Systemic Treatment of Psoriasis</i>
PUVA	metoda fotochemioterapii (<i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controled trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
	
r.ż.	rok życia
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (z ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
TNF-α	czynnik martwicy nowotworu α (z ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
UST	ustekinumab
UV	ultrafiolet (z ang. <i>Ultra-Violet</i>)
WTP	gotowość do płacenia (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Wykonana analiza miała na celu ocenę kosztów-efektywności preparatu Stelara® (ustekinumab),

[Redacted text block]

1.2 Metodyka

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe dane dotyczące innych parametrów modelu uzyskano w wyniku systematycznych i szybkich przeglądów literatury, informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz od podmiotu odpowiedzialnego. Na drodze modelowania, wyniki badań klinicznych zostały ekstrapolowane na dożywnotni horyzont czasowy. Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany *de novo* przy użyciu oprogramowania *TreeAge Pro 2011 (Build-Id: 12.1.4.0-v20120525, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA)*. W modelu, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi odpowiadającymi poziomom odpowiedzi na zastosowane leczenie [REDACTED] zastosowano metodę obliczeniową mikrosymulacji (indywidualnych symulacji Monte Carlo). Podstawowe założenia opracowanego modelu są zgodne z brytyjskim modelem York, na którym oparto m.in. analizę ekonomiczną wykonaną dla systemu brytyjskiego (*Janssen-Cilag 2009*), na podstawie której ustekinumab uzyskał pozytywną rekomendację *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009)*. Dodatkowo, uwzględniono założenia projektu programu lekowego dla ustekinumabu w leczeniu łuszczycy, dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny (*PPL Stelara 2012*). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych rozdziałach raportu.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzone równolegle w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla wszystkich kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym przedstawiono scenariusz optymistyczny i pesymistyczny. W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać

analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

1.2.1 Populacja

Zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Stelara® (ChPL Stelara), jest on wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA. Zgodnie z projektem programu lekowego (PPL Stelara 2012), w przypadku finansowania ustekinumabu ze środków publicznych, może on być stosowany u chorych (w wieku 18 lat i powyżej)

[Redacted text block]

- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]

[Redacted text block]

- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]

- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]

[Redacted text block]

1.2.2 Interwencja i komparatory

Ocenianą interwencją jest preparat Stelara® (ustekinumab), ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciwko interleukinie (IL-12/23), wytworzone w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej (SRK 9/2009, SRK 92/2011) i rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (RP 2/2009, RP 77/2011), program terapeutyczny leczenia łuszczycy plackowatej został zaopiniowany pozytywnie, jednakże przewidziano w nim udział także innych leków biologicznych, tj. adalimumabu (Humira®), etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®).

1.2.3 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych, podstawową jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR¹, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

¹ W odniesieniu do analizy kosztów-użyteczności używa się wymiennie określenia inkrementalnego wskaźnika kosztów-efektywności – ICER.

Lata życia skorygowane o jakość są standardowo stosowane w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego, stanowiąc rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarę efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010).

1.2.4 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

1.2.5 Horyzont czasowy

Łuszczycy pospolita jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-żyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).

1.2.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- Koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Model obliczeniowy zastosowany w analizie opiera się na drzewie decyzyjnym skonstruowanym w programie *TreeAge Pro® 2012 Build-Id: 12.1.4.0-v20120525 (TreeAge Software, Williamstown, MA, USA)*. Umożliwia on równoległą kalkulację kosztów i efektów związanych z porównywanymi strategiami, czyli terapiami z udziałem leków biologicznych lub leczeniem standardowym. Model farmakoekonomiczny ma strukturę procesu Markowa, narzędzia znajdującego szczególnie szerokie zastosowanie w modelowaniu chorób przewlekłych. W odróżnieniu jednak od klasycznych, kohortowych modeli Markowa charakteryzujących się własnością „braku pamięci” (zależnością prawdopodobieństwa przejścia wyłącznie od obecnego stanu leczenia ze stanów w poprzednich cyklach), w opracowanym dla łuszczycy modelu wykorzystano tzw. zmienne śledzące (z ang. *tracker variables*), definiowane m.in. w celu monitorowania indywidualnych charakterystyk pacjentów (wiek chorych), aktualnych i historycznych wartości parametrów klinicznych (np. statusu odpowiedzi na leczenie). Wykorzystanie modelu z pamięcią i zmiennymi śledzącymi wymagało posłużenia się probabilistyczną metodą obliczeniową tzw. mikrosymulacji Monte Carlo, w której każda próba symulacji odbywa się – w odróżnieniu od probabilistycznej analizy wrażliwości – na poziomie indywidualnym (pojedynczego pacjenta).

Wykonanie odpowiednio dużej liczby prób Monte Carlo pozwala z akceptowalnym przybliżeniem uzyskać oszacowania średnich kosztów i efektów w badanej („wchodzącej” do modelu) populacji.

1.2.8 Założenia i parametry modelu

Parametry modelu należą do czterech kategorii. Są nimi parametry definiujące charakterystykę indywidualnych pacjentów (np. wiek na początku analizy), prawdopodobieństwa przejścia (z ang. *transition probabilities*) odpowiadające możliwym zdarzeniom (np. uzyskanie odpowiedzi na zastosowane leczenie) oraz parametry opisujące składowe koszty i efekty związane z przebiegiem choroby i rodzajem leczenia. Wartości podstawowe oraz zakresy zmienności poszczególnych parametrów związanych z zastosowanym leczeniem łuszczycy pospolitej zostały ustalone w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2012*). Pozostałe parametry definiowano w oparciu o wyniki dodatkowych, systematycznych (użyteczności stanów zdrowia, *MZ 02/04/2012*) i szybkich (pozostałe parametry) przeglądów literatury, przeprowadzonych w najważniejszych bazach informacji medycznych (*Cochrane Library*, *Medline*, *EmBase*), uzupełnionych o analizę referencji odnalezionych publikacji, przeszukiwanie zasobów Internetu (*Google.com*, *Scholar.google.com*) oraz zasobów polskich nieindeksowanych czasopism medycznych, a także korzystając z danych uzyskanych od polskich ekspertów.

1.2.8.1 Indywidualne charakterystyki pacjentów

Do tej grupy parametrów modelu należą: płeć, wiek, masa ciała pacjenta służąca do obliczenia dawki należnej leku Stelara® oraz wynik punktacji wg skali DLQI wykorzystywany w kalkulacji cząstkowych efektów zdrowotnych w kolejnych cyklach.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.2.8.2.1 Odpowiedź na leczenie

Ocenę efektywności analizowanych leków biologicznych oraz leczenia standardowego oparto na wynikach badania *ACCEPT* oraz na przeprowadzonym wcześniej porównaniu pośrednim wykonanym techniką metaanalizy sieciowej, opisanym w analizie efektywności klinicznej (*Aestimo 2012*).

W badaniu *ACCEPT* pacjenci zostali losowo włączeni w stosunku 3:5:5 do jednej z trzech grup aktywnego leczenia: ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg (w postaci podskórnego zastrzyku na początku terapii oraz w 4 tygodniu) lub etanerceptu w dawce 50 mg (podawanego dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni). Pacjenci z grupy etanerceptu, u których w 12 tygodniu terapii nie wystąpiła odpowiedź na leczenie – brak zmian łuszczycowych, minimalne lub łagodne (punktacja wskaźnika oceny lekarskiej PGA ≥ 3) byli kwalifikowani do dalszego leczenia otrzymując dwa wstrzyknięcia ustekinumabu z dawce 90 mg w 16 i 20 tygodniu. Z kolei pacjenci z obu grup ustekinumabu, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie otrzymywali w 16 tygodniu jednorazowo dodatkowe wstrzyknięcie ustekinumabu zgodnie z wyjściowym dawkowaniem w swojej grupie (45 mg lub 90 mg). U pozostałych pacjentów w każdej z grup, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (punktacja wskaźnika PGA ≤ 2) przerywano terapię po 12 tygodniu, aż do momentu nawrotu choroby (PGA ≥ 3). Wówczas wznowiano leczenie podając dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w odstępie 4 tygodni w dawce 90 mg (w wyjściowej grupie etanerceptu i ustekinumabu 90 mg) lub 45 mg (w wyjściowej grupie ustekinumabu 45 mg). Faza porównania ustekinumabu z etanerceptem trwała 12 tygodni i uzyskane w tym okresie wyniki wraz z własnymi obliczeniami przedziałów ufności dla odsetków, przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Skuteczność leków biologicznych w badaniu ACCEPT.

Interwencja	PASI 50* [% (95% CI)]	PASI 75 [% (95% CI)]	PASI 90 [% (95% CI)]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Dane uzyskane z manuskryptu publikacji *Griffiths 2010* dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny, nie zamieszczone w oryginalnym tekście.

Ponieważ w modelu przyjęto, że po zakończeniu leczenia biologicznego, chorzy wracają na wcześniejsze leczenie standardowe, konieczne było oszacowanie jego skuteczności. W tym celu, aby uniknąć arbitralnego doboru odsetków z poprawą PASI z jednego badania klinicznego, wykorzystano wyniki wykonanego porównania pośredniego czterech leków biologicznych: ustekinumabu, etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu. W porównaniu pośrednim uwzględniono 5 badań RCT dotyczących ustekinumabu, cztery z nich (*Igarashi 2011, PEARL, PHOENIX 1 i PHOENIX 2*) porównywały ten lek z placebo, a w jednym z etanerceptem (*ACCEPT*). Włączono również osiem badań z randomizacją oceniających etanercept w [REDACTED] (*Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006, van de Kerkhof 2008*), pięć prób klinicznych przedstawiających dane dla infliksymabu podawanego w dawce 5 m/kg masy ciała (*Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010*) oraz cztery dotyczących adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (*Asahina 2010, CHAMPION, Gordon 2006, REVEAL*). We wszystkich badaniach powyższe leki porównywano względem placebo. Z racji, że przynajmniej u części pacjentów nie otrzymujących z różnych przyczyn leczenia biologicznego, podejmowane są ponownie próby z cyklosporyną, czy metotreksatem, mimo wcześniejszego ich niepowodzenia, czy nietolerancji (brak innych dostępnych metod) skuteczność takiego leczenia jest porównywalna z ocenianą w badaniach klinicznych grupą placebo. Z tego względu, w ramieniu wyłącznie z leczeniem standardowym przyjęto częstości uzyskania odpowiedzi na leczenie takie jak w grupach przyjmujących placebo w analizie efektywności klinicznej.

Ponieważ w uwzględnionych badaniach chorzy z grupy kontrolnej często po pewnym czasie (zwykle po zakończeniu 3 miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej) otrzymywali również aktywne leczenie, w analizie wykorzystano jedynie dane dotyczące początkowego okresu leczenia, gdzie obecna była grupa kontrolna. W przypadku badań z ustekinumabem okres ten wynosił 12 tygodni, więc w przypadku pozostałych badań wykorzystywano w miarę możliwości dane ze zbliżonego okresu.

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W podstawowym wariancie analizy wykorzystano obliczone odsetki odpowiedzi na leczenie, a w analizie wrażliwości przyjęto wartości skrajne z przedziałów ufności dla częstości odpowiedzi na danym poziomie wg PASI.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A table with three columns and multiple rows, all content is redacted with black bars. The table is separated from the text below by a horizontal line.

A block of text that has been completely redacted with black bars.

A single line of text that has been completely redacted with black bars.

A block of text that has been completely redacted with black bars.

A block of text that has been completely redacted with black bars.

1.2.8.2.4 Ocena przeżycia

W celu oceny wpływu ciężkiej postaci łuszczycy na długość życia chorych wykonano szybki przegląd literatury (z ang. *rapid review*) w bazie Medline przez Pubmed, ukierunkowany na ustalenie wskaźnika śmiertelności u osób z tym problemem zdrowotnym. W jego wyniku odnaleziono 4 badania dotyczących śmiertelności wśród osób z łuszczycą, w których umieralność w populacji chorych przedstawiano w odniesieniu do populacji ogólnej w postaci standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR), określanego równoważnie przez niektórych autorów ryzykiem (lub hazardem) względnym (HR).

W publikacji *Gelfand 2007* opisano retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na podstawie angielskiej bazy danych *General Practice Research Database (GPRD)*, gromadzącej informacje dotyczące leczenia pacjentów rejestrowane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W bada-

niu wykorzystano dane z lat 1987-2002 dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy w wieku od 18 lat wzwyż. Z bazy GPRD wyekstrahowano dane dla 133 568 pacjentów z umiarkowaną (średnia wieku – 46,9 lat) oraz 3 951 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (średnia wieku – 52,4 lat), dla których na każdego pacjenta dopasowano do 5 osób bez udokumentowanej historii łuszczycy. Wyliczone w oparciu o model regresji Coxa całkowite ryzyko zgonu było większe wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (HR = 1,5; 95% CI: [1,3-1,7]), natomiast pozostawało niezmiennione wśród pacjentów z umiarkowaną łuszczycą oraz biorąc pod uwagę obie grupy chorych. Szczegółowe dane dla poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Śmiertelność wśród pacjentów z łuszczycą – badanie Gelfand 2007.

Populacja	Współczynnik śmiertelności – ryzyko względne (95% CI)							Wszystkie grupy wiekowe
	35 lat	45 lat	55 lat	65 lat	75 lat	85 lat	95 lat	
Chorzy z ciężką łuszczycą	2,5 (1,7-3,7)	2,2 (1,6-2,9)	1,9 (1,5-2,3)	1,6 (1,4-1,9)	1,4 (1,3-1,6)	1,3 (1,0-1,5)	1,1 (0,8-1,5)	1,5 (1,3-1,7)
Chorzy z umiarkowaną łuszczycą								1,0 (0,97-1,02)
Wszyscy chorzy								1,0 (0,99-1,04)

Również w kohortowym badaniu *Abuabara 2010* posłużono się danymi angielskiej bazy GPRD. Do badania włączono dane wszystkich dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką postacią łuszczycy z lat 1987-2002, tj. 3 603 chorych (średnia wieku – 52,19 lat), do których dopasowano do 4 osób bez historii łuszczycy. W badaniu zaprezentowano wyniki dotyczące ryzyka względnego zgonu w podziale na przyczynę zgonu. Podano również dane dotyczące odsetka zgonów (bez względu na przyczynę) przypadającego na 1 000 osobo-lat, który dla pacjentów z łuszczycą był wyższy i wyniósł 26,0 (95% CI: 23,23-29,01) vs 17,71 (95% CI: 16,55-18,94) w grupie kontrolnej. Obliczone na tej podstawie względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wynosi 1,47.

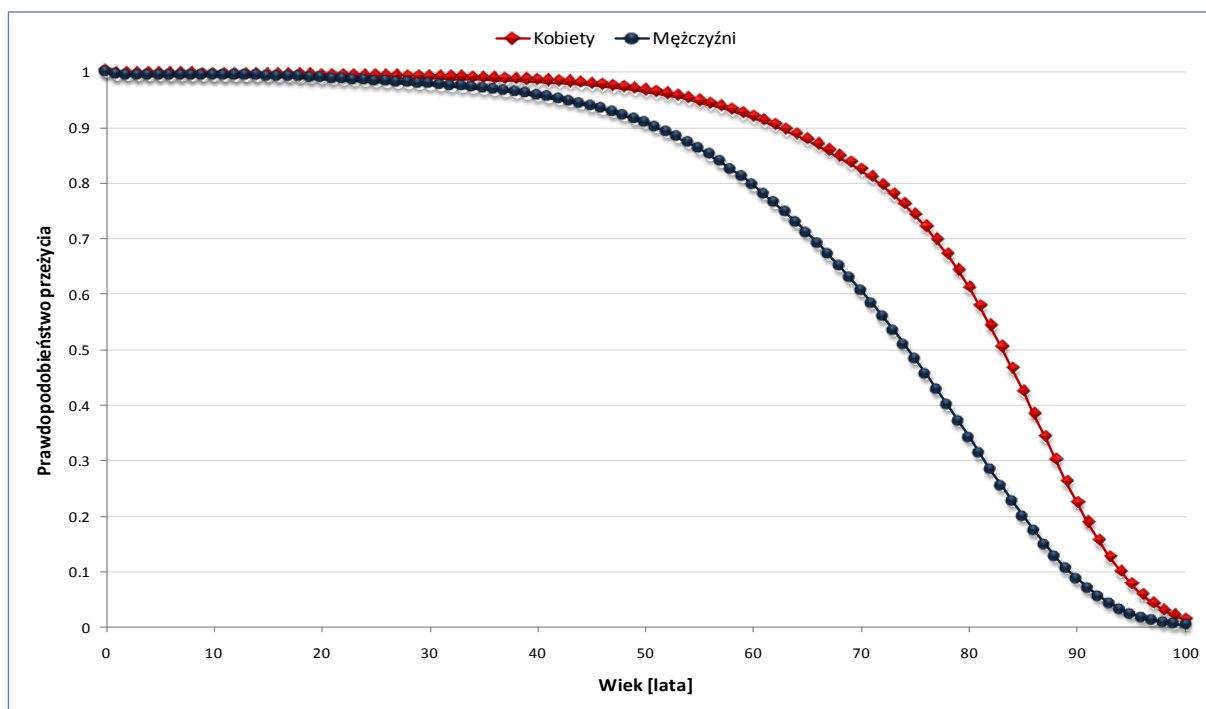
W badaniu *Mehta 2010* analizowano tę samą populację chorych, co w publikacji *Abuabara 2010* tj. 3 603 chorych z ciężką postacią łuszczycy zarejestrowanych w angielskiej bazie GPRD. W badaniu tym podano jednakże jedynie wyniki dotyczące zgonów, których przyczyną były choroby układu krążenia.

W publikacji *Stern 2011* populację badanych stanowili pacjenci z ciężką postacią łuszczycy leczeni przy pomocy naświetlania promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu, włączeni do kohortowego badania przeprowadzonego w latach 1975-1976. Od 1977 do 2005 roku zmarło 617 spośród 1 376 pacjentów (45%). W porównaniu do populacji ogólnej odsetek zgonów był znacząco

Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)
18	0,0008	0,00023	52	0,01009	0,00368	86	0,13271	0,1026
19	0,00093	0,00023	53	0,01102	0,00404	87	0,14342	0,1135
20	0,00102	0,00023	54	0,01199	0,00442	88	0,15484	0,12526
21	0,00107	0,00022	55	0,01299	0,00484	89	0,167	0,13793
22	0,00108	0,00022	56	0,01404	0,00529	90	0,17988	0,15146
23	0,00107	0,00021	57	0,01514	0,00577	91	0,19364	0,16616
24	0,00105	0,00022	58	0,01628	0,00628	92	0,20817	0,1818
25	0,00105	0,00023	59	0,01749	0,00681	93	0,22347	0,19838
26	0,00107	0,00025	60	0,01875	0,00737	94	0,23953	0,2159
27	0,0011	0,00027	61	0,02009	0,00796	95	0,25635	0,23434
28	0,00115	0,00029	62	0,02151	0,00858	96	0,27392	0,25369
29	0,00121	0,00031	63	0,02301	0,00924	97	0,29221	0,27392
30	0,00128	0,00034	64	0,02461	0,00994	98	0,3112	0,29499
31	0,00137	0,00037	65	0,02631	0,0107	99	0,33086	0,31687
32	0,00147	0,00041	66	0,02814	0,01154	100	0,35116	0,33949
33	0,0016	0,00045	67	0,0301	0,01247			

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowite dla obu płci w polskiej populacji ogólnej (GUS 2011).

Wykres 3. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.



Prawdopodobieństwo zgonu wśród chorych z ciężką łuszczycą obliczono poprzez skorygowanie podstawowej śmiertelności w populacji ogólnej o standaryzowany współczynnik umieralności (z ang. *standardized mortality ratio*, SMR), wyrażający względne ryzyko (hazard) zgonu w populacji chorych z ciężką łuszczycą w stosunku do populacji ogólnej. Wskaźnik SMR stanowi iloraz dwóch ryzyk (hazardów) a nie prawdopodobieństw zgonu, zatem roczne prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w populacji docelowej liczone były w modelu poprzez przekształcenie prawdopodobieństw w populacji ogólnej na hazardy zgonu, wymnożenie tych hazardów przez SMR, oraz powrotną transformację „nowych” hazardów w ocenianej populacji docelowej na prawdopodobieństwa. Przekształcenia pomiędzy prawdopodobieństwem i hazardem dokonano przy użyciu standardowych formuł:

$$\text{hazard} = -\ln(1 - \text{prob}) / t$$

oraz

$$\text{prob} = 1 - \exp(-\text{hazard} \cdot t),$$

gdzie t jest jednostką czasu (w tym przypadku 1 rok).

1.2.8.3 Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Dane na temat efektywności eksperymentalnej pochodzące z badań klinicznych ekstrapolowano do warunków rzeczywistej praktyki na drodze modelowania i analizy wrażliwości. Średnie wartości efektu zdrowotnego przypadającego na jednego pacjenta obliczono na podstawie estymacji okresowych, odpowiadających długości cyklu modelu, wartości użyteczności, zależnych od wyjściowej wartości wskaźnika DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) oraz bieżącego poziomu zmian wskaźnika PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) względem jego wartości początkowej. Uzyskane czasowe wartości użyteczności dla poszczególnych gałęzi drzewa decyzyjnego przeliczane były na jednostkę czasu i sumowane dla wszystkich cykli w kolejnych iteracjach symulacji Monte Carlo. W wariancie podstawowym analizy dyskontowano efekty zdrowotne na poziomie 3,5% rocznie.

1.2.8.3.1 Użyteczność stanów zdrowia

Kalkulacja użyteczności stanów zdrowia wykonana została dwuetapowo, ponieważ najlepszą metodą oceny jakości życia pacjentów z łuszczycą jest powiązanie jej z obiektywną oceną postępu choroby, co umożliwia precyzyjne śledzenie zmian pierwszego parametru, związanego m.in. z rodzajem zastosowanego leczenia. Pierwszym krokiem było ustalenie zależności między dwoma wspomnianymi wyżej

popularnymi wskaźnikami, stosowanymi często w ocenie obu parametrów u chorych z łuszczycą, tj. PASI oraz DLQI. W tym celu przeprowadzono szybki przegląd literatury (pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych) w bazie *Medline* przez *PubMed*. Podstawowym kryterium włączenia były dane dotyczące oceny korelacji wskaźników PASI oraz DLQI w ocenianej populacji. Nie włączano publikacji, w których opisywano zmodyfikowane warianty tych wskaźników lub wskaźniki innego typu, oraz dotyczących populacji ze współistniejącymi chorobami skóry. W tabeli poniżej przedstawiono zastosowane słowa kluczowe oraz uzyskane wyniki wyszukiwania.

■	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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]



#2	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskane na drodze opisanych przekształceń wartości użyteczności posłużyły do obliczenia częściowych efektów przypadających na jeden cykl modelu, dając na końcu każdej mikrosymulacji sumaryczny wynik w postaci całkowitego przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Po zakończeniu symulacji Monte Carlo, wyniki ze wszystkich iteracji posłużyły następnie do obliczenia średniej wartości efektu przypadającej na jednego pacjenta w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

1.2.8.4 Ocena kosztów

1.2.8.4.1 Kategorie kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z łuszczycą, ponoszone zarówno przez płatnika m.in. w ramach programu lekowego, jak i pacjentów, którzy ponoszą część kosztów związanych z leczeniem podstawowym. Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Koszty leczenia podzielono na następujące kategorie:

[REDACTED]

- wizyty ambulatoryjne w celu podania leku w programie lekowym;
- diagnostyka w programie lekowym;
- koszty leczenia standardowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of 8 lines of black bars with yellow underlines]

[Redacted text block consisting of 2 lines of black bars with yellow underlines]

[Redacted text block consisting of 2 lines of black bars with yellow underlines]

[Redacted text block consisting of 15 lines of black bars with yellow underlines]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black boxes are visible within the table structure, likely representing data points or headers that were not obscured.

1.2.8.4.1.4 Koszty działań niepożądanych

The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black boxes are visible within the table structure, likely representing data points or headers that were not obscured.

1.2.9 Walidacja wewnętrzna modelu

Podczas konstruowania modelu, każda definiowana zmienna była badana pod kątem poprawności generowanych rezultatów w czasie symulacji. W tym celu, dla każdej zmiennej definiowano pomocniczą zmienną śledzącą (z ang. *tracker variable*), której zadaniem było raportowanie wartości zmiennej pierwotnej na wybranych, istotnych etapach modelowania. Głównym etapem weryfikacji modelu było wykonanie analizy obejmującej zestaw powtórzeń jednoelementowych mikrosymulacji, które generują wyniki nieuśrednione, dzięki czemu można zweryfikować, czy wśród parametrów modelu oraz uzyskanych wyników nie pojawiają się wartości nielogiczne lub błędne. Zasadniczym etapem walidacji modelu była również wykonana analiza wrażliwości.

1.2.10 Walidacja zewnętrzna modelu

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu zidentyfikowano inne badania farmakoekonomiczne, w których oceniano podobny problem decyzyjny. Odniesienie się do ich wyników zawarto w dyskusji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

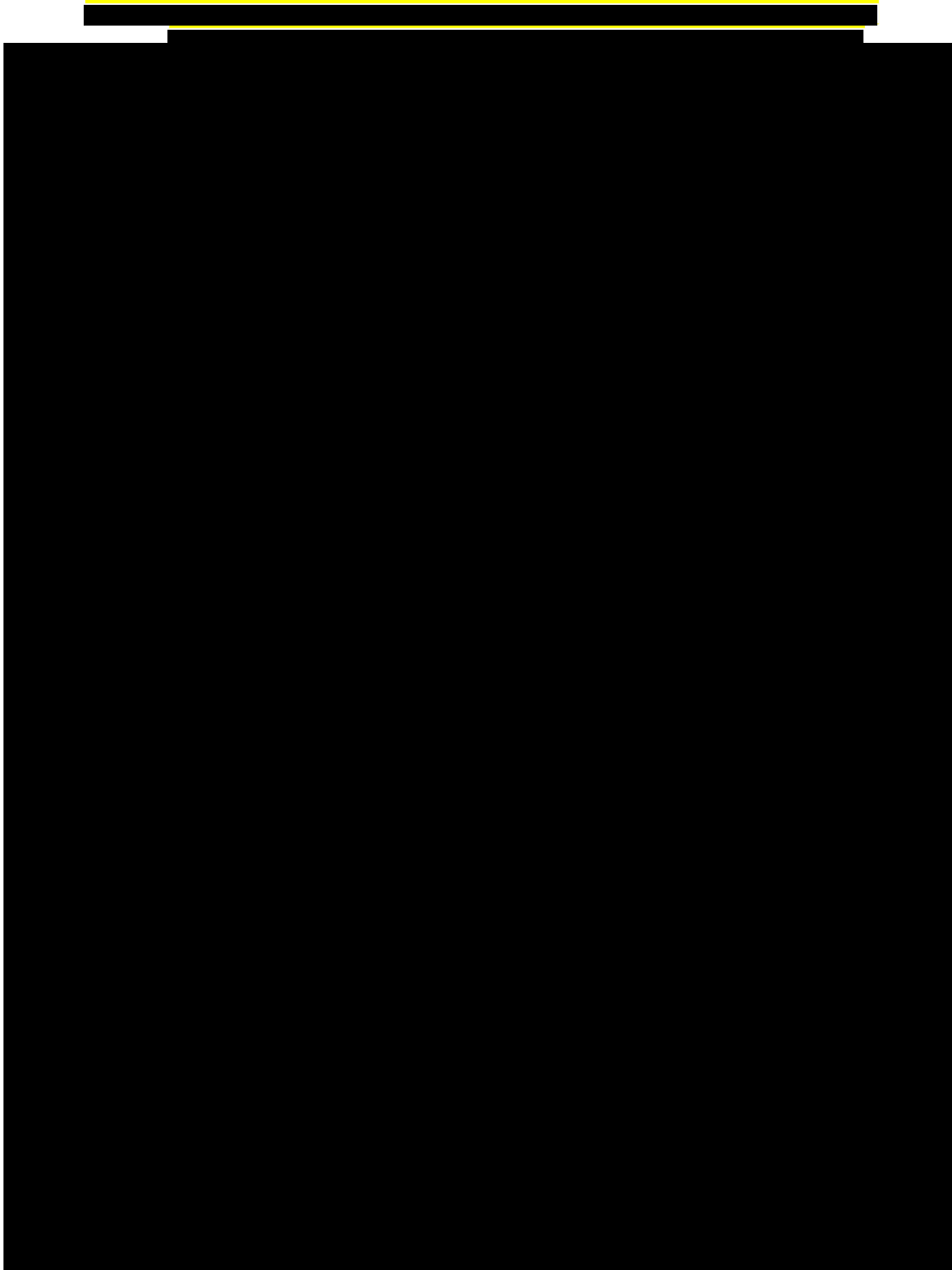
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

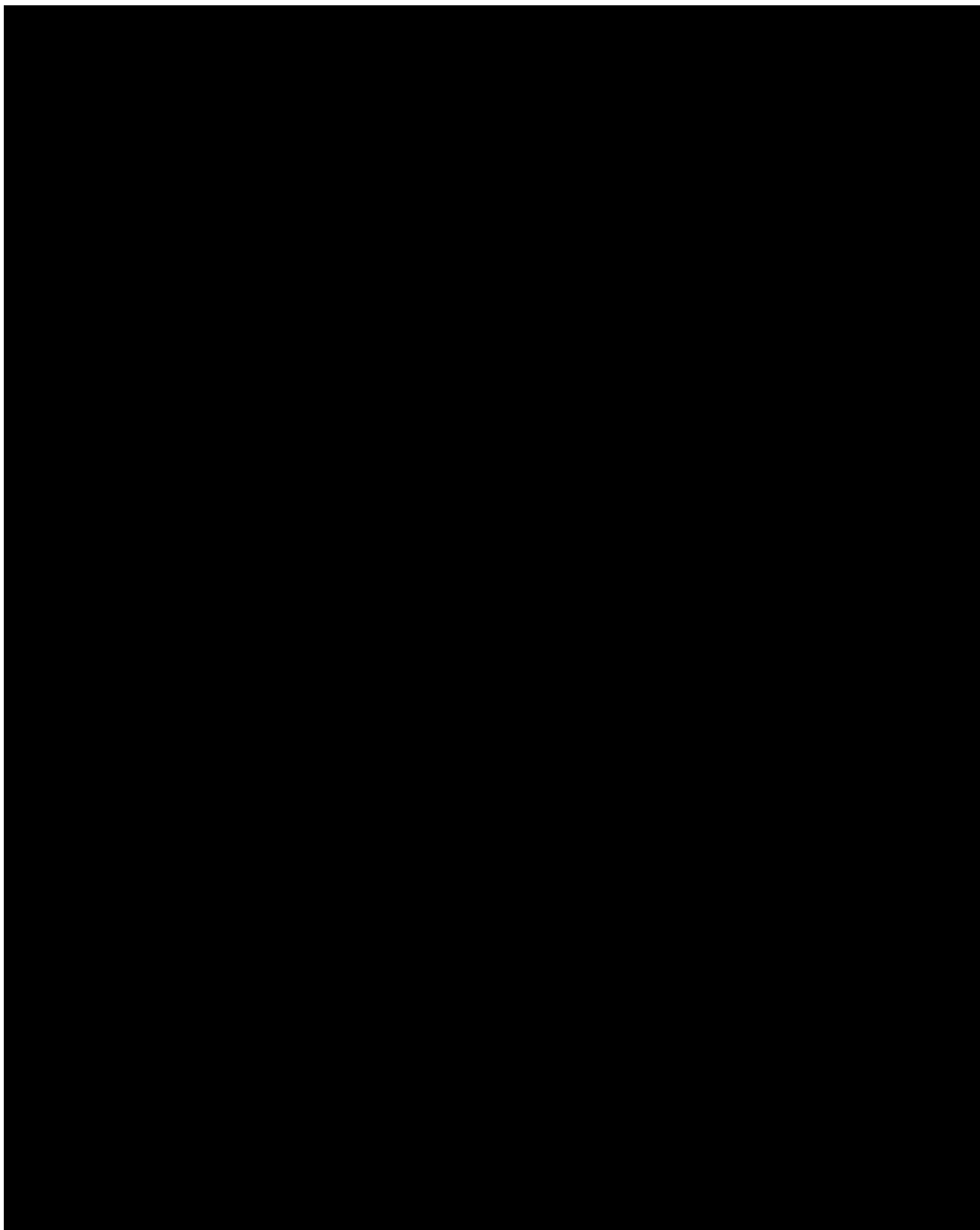
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

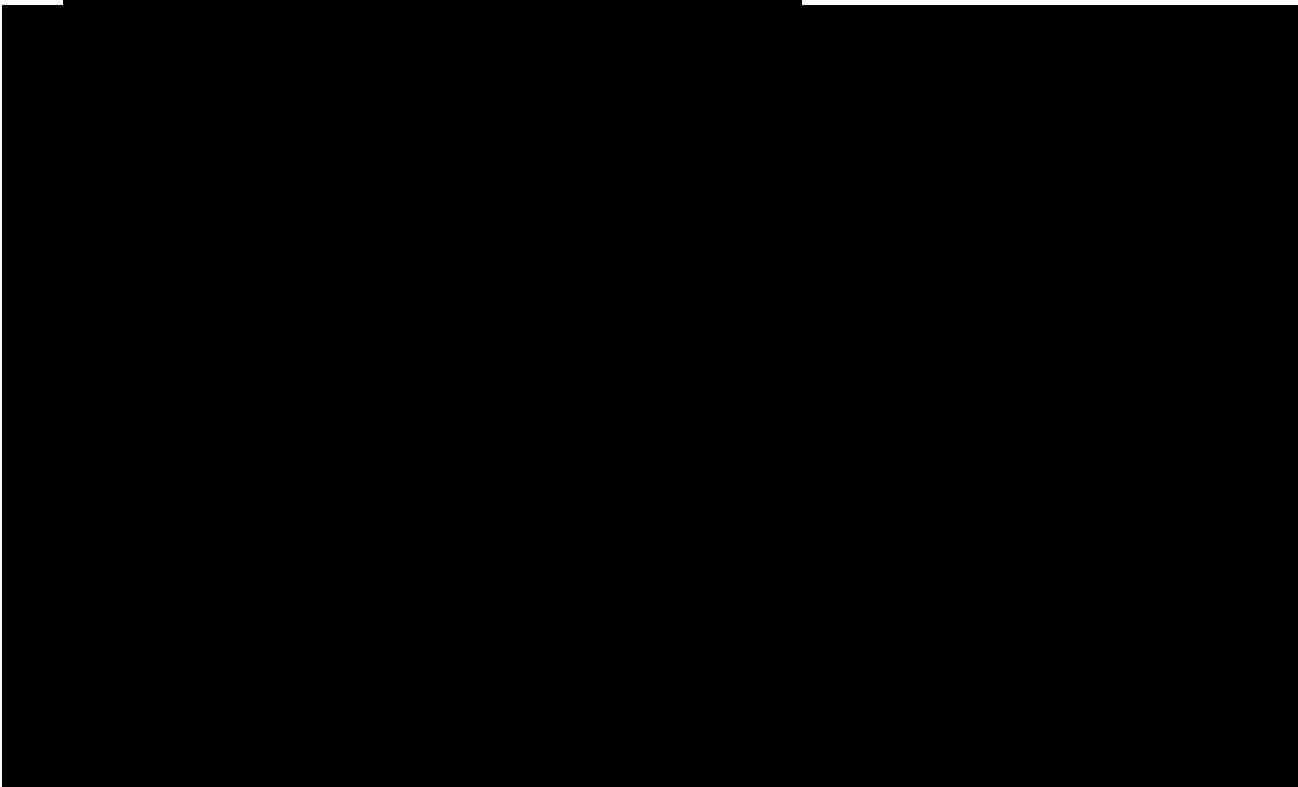
W tym rozdziale przedstawiono uzyskane w wyniku modelowania średnie koszty i efekty przypadające na jednego pacjenta z łuszczycą w porównywanych scenariuszach, a także wartość obliczonego na ich podstawie parametru ICUR.

[Redacted text]

[Redacted text]



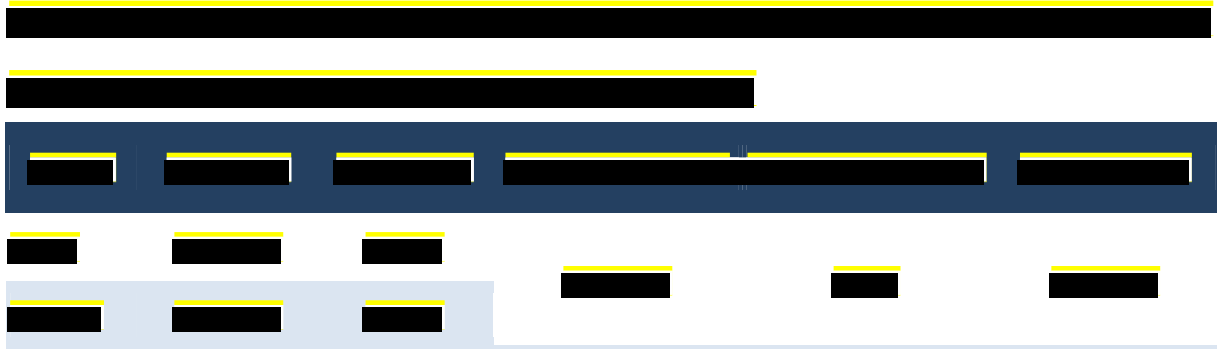
[Redacted text]



Średni koszt leczenia jednego pacjenta z ciężką łuszczycą w scenariuszu zakładającym stosowanie ustekinumabu w ramach programu lekowego wynosi [redacted] zł. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi [redacted]. Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, [redacted]

[Redacted text]

W tym rozdziale przedstawiono uzyskane w wyniku modelowania średnie koszty i efekty przypadające na jednego pacjenta z łuszczycą w porównywanych scenariuszach, a także wartość obliczonego na ich podstawie parametru ICUR. [Redacted text]



[Redacted text]

[Large redacted block]

Średni koszt leczenia jednego pacjenta z ciężką łuszczycą w scenariuszu zakładającym stosowanie ustekinumabu w ramach programu lekowego wynosi [Redacted text]

[Redacted text]. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi [Redacted text]. Średni efekt zdrowot-

ny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

W tym rozdziale przedstawiono uzyskane w wyniku modelowania średnie koszty i efekty przypadające na jednego pacjenta z łuszczycą w porównywanych scenariuszach, a także wartość obliczonego na ich podstawie parametru ICUR. [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]



[redacted]
[redacted]



Średni koszt leczenia jednego pacjenta z ciężką łuszczycą w scenariuszu zakładającym stosowanie ustekinumabu w ramach programu lekowego wynosi [redacted]

[redacted]. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi [redacted]. Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, [redacted]

1.3.3 Analiza progowa

W tym rozdziale przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, [redacted]

[redacted] wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 99 543 zł/QALY.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times \text{PKB}$. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times \text{PKB}$. [redacted]



[Redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times \text{PKB}$.



[Redacted]

[Redacted] dnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times \text{PKB}$.



	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Założenia przyjęte w wykonanej analizie ekonomicznej w części pochodzą z opracowań bazujących na brytyjskim modelu *York* oraz wynikają z uwzględnienia specyfiki polskiego systemu ochrony zdrowia, w tym projektu programu lekowego dla ustekinumabu u chorych z ciężką łuszczycą (*PPL Stelara 2012*).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

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

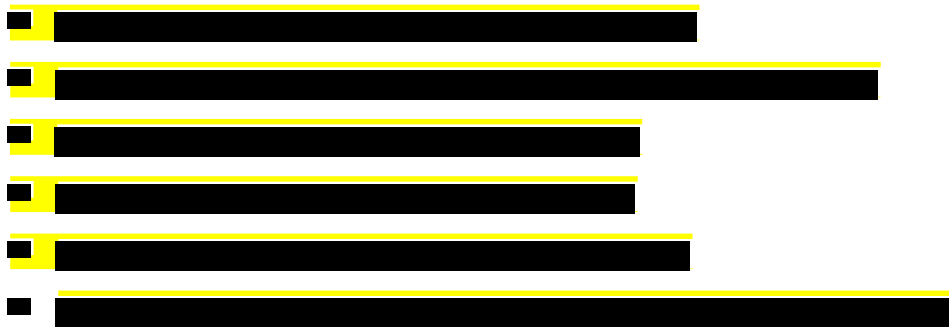
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



W większości z wymienionych wariantów zmniejszenie różnicy kosztów [redacted] wynika głównie z mniejszej różnicy zakresów stosowania [redacted]

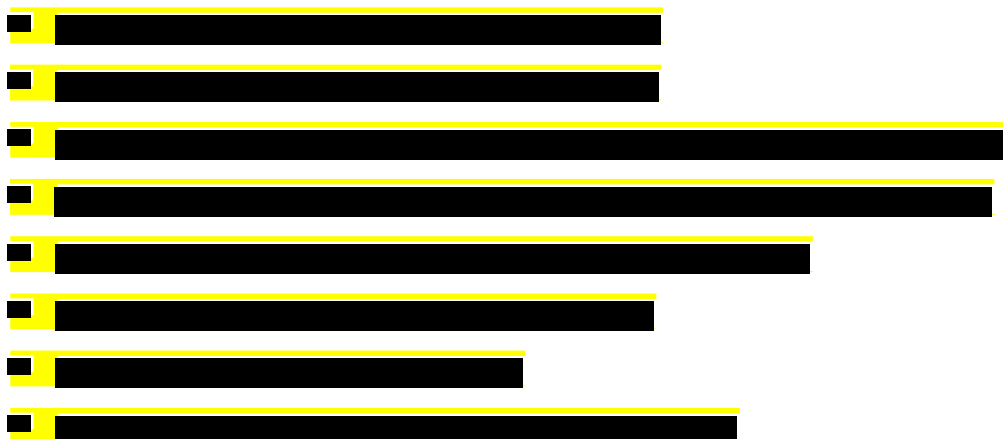


Analogicznie, w większości z wymienionych wariantów wzrost różnicy kosztów względem scenariusza [redacted]



W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają kilku procent.

W przypadku różnicy w wysokości efektów generowanych w rozpatrywanych scenariuszach leczenia biologicznego, istotne jej obniżenie wystąpiło w wariantach:



■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Z kolei istotny wzrost różnicy efektów względem scenariusza zakładającego brak leczenia biologicznego, wystąpił w wariantach:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

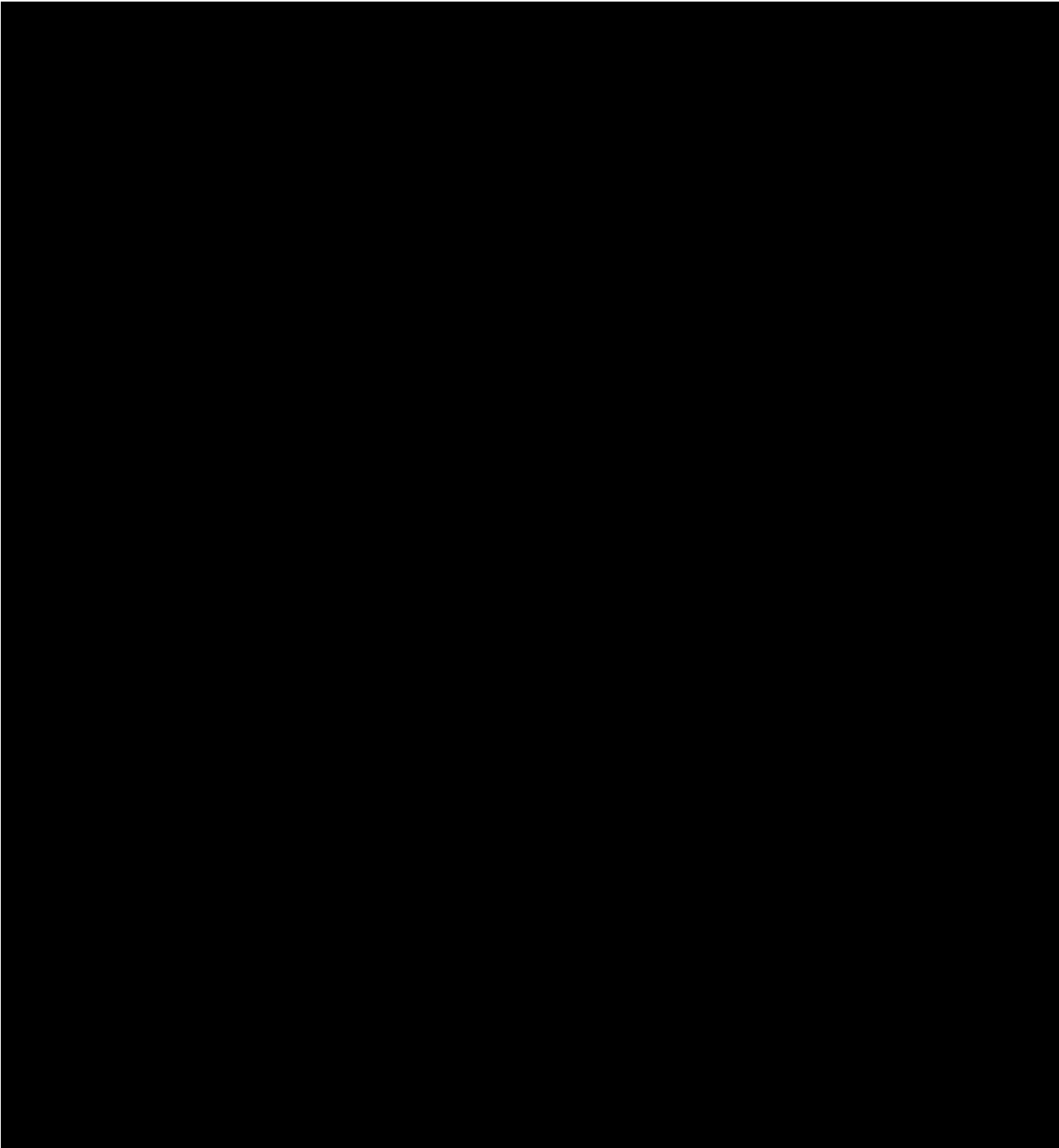
W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają kilku procent.

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności ustekinumabu oraz ogólnym zmniejszeniem efektywności leków biologicznych (np. wpływu na jakość życia).

Duży wpływ na wynik analizy miała zmiana wyjściowej wartości wieku chorych z łuszczycą. Jednakże odniesienie wyników analizy wrażliwości do wyników analizy podstawowej jest utrudnione – w analizie podstawowej wiek chorych wprowadzany jest jako zmienna [REDACTED], wykorzystywane w symulacji Monte Carlo, natomiast w analizie wrażliwości do modelu wprowadzano wyłącznie wartości średnie, takie same dla każdego chorego. Jest to widoczne szczególnie, gdy weźmie się pod uwagę, że wartości średnie przyjęte w analizie wrażliwości są i niższe, i wyższe od wartości średniej wynikającej z rozkładu przyjętego w analizie podstawowej, a mimo to w każdym przypadku wartość ICUR wzrosła.



Obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano m.in. w wariantach:

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

Analogicznie, w większości z wymienionych wariantów zmniejszenie wartości ICUR wynika głównie z przyjęcia założeń związanych m.in. [redacted]

[redacted]

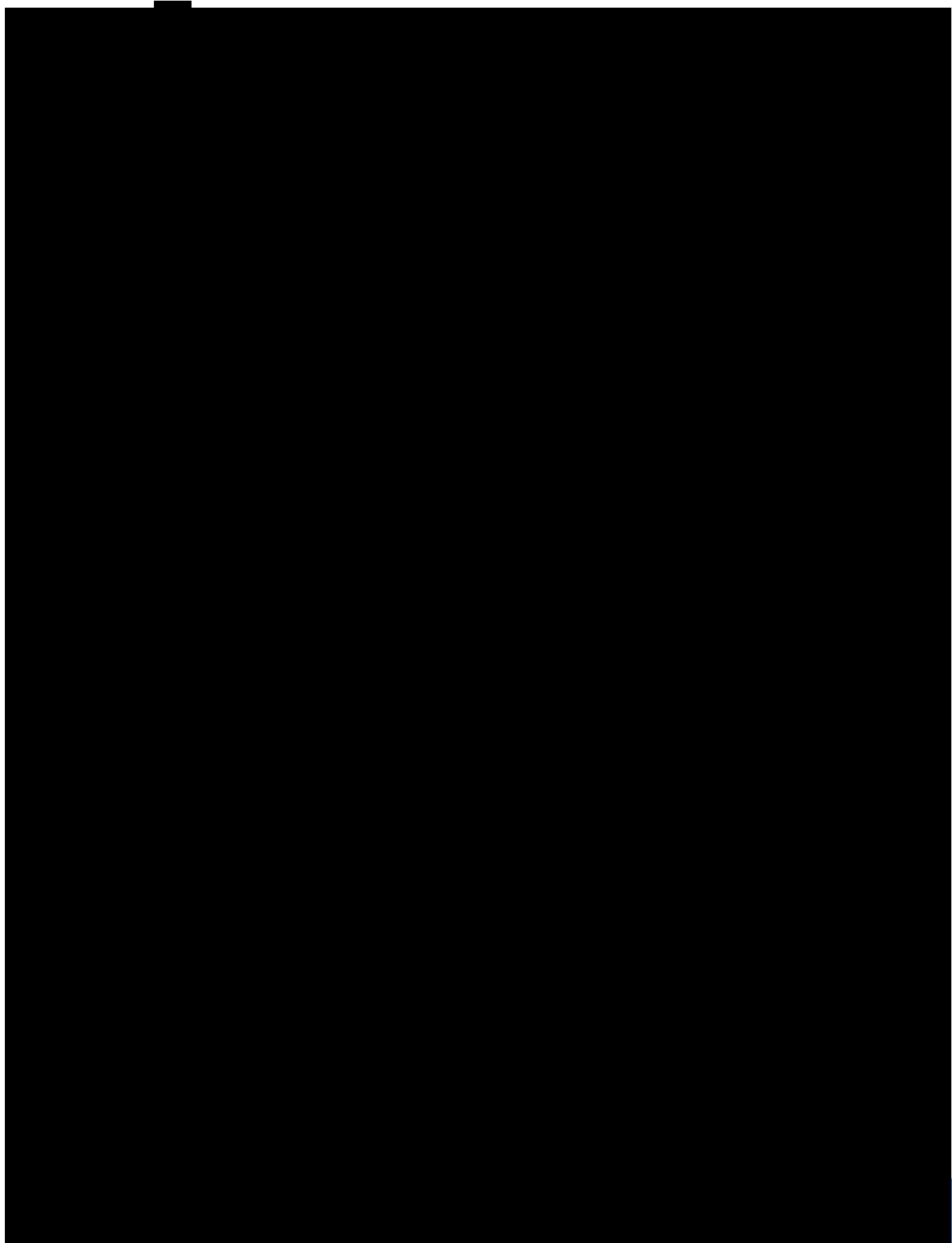
[redacted]

[redacted]. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają kilku procent, co pozwala wnioskować, że parametry [redacted]

[redacted]

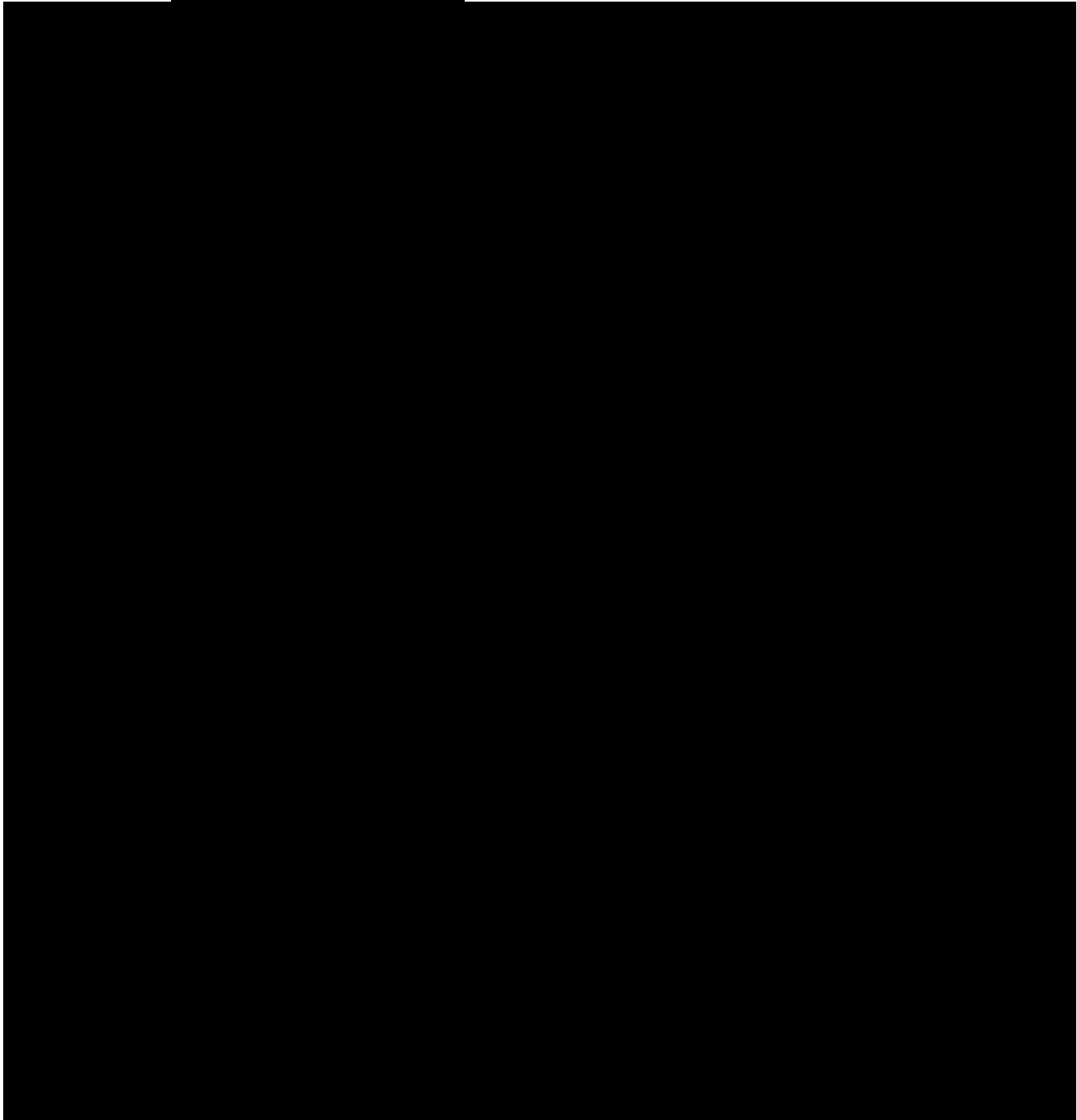
[redacted] nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych terapii biologicznych stosowanych u chorych z łuszczycą. Wydaje się, że największe znaczenie dla poziomu opłacalności terapii biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy ma z jednej strony realne znaczenie uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej zmianą wg skali PASI, dla jakości życia tych chorych, a z drugiej wysokość dodatkowych kosztów płatnika publicznego, [redacted]

[redacted]



Poniżej przeanalizowano wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów (Wykres 22) i wyników zdrowotnych (Wykres 23) oraz wartości wskaźnika ICUR (Wykres 24), w porównaniu z wariantem podstawowym analizy.

[Redacted text]



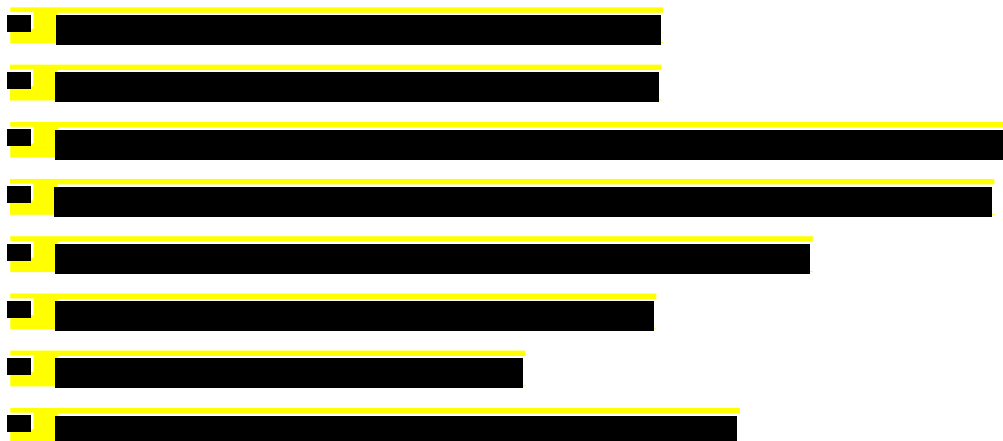
Zmniejszenie różnicy kosztów między rozpatrywanymi scenariuszami, w porównaniu z wariantem podstawowym analizy, jest widoczne przede wszystkim w wariantach:

[Redacted text]



W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają kilku procent.

W przypadku różnicy w wysokości efektów generowanych w rozpatrywanych scenariuszach leczenia biologicznego, istotne jej obniżenie wystąpiło w wariantach:



■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Z kolei istotny wzrost różnicy efektów względem scenariusza zakładającego brak leczenia biologicznego, wystąpił w wariantach:

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają kilku procent.

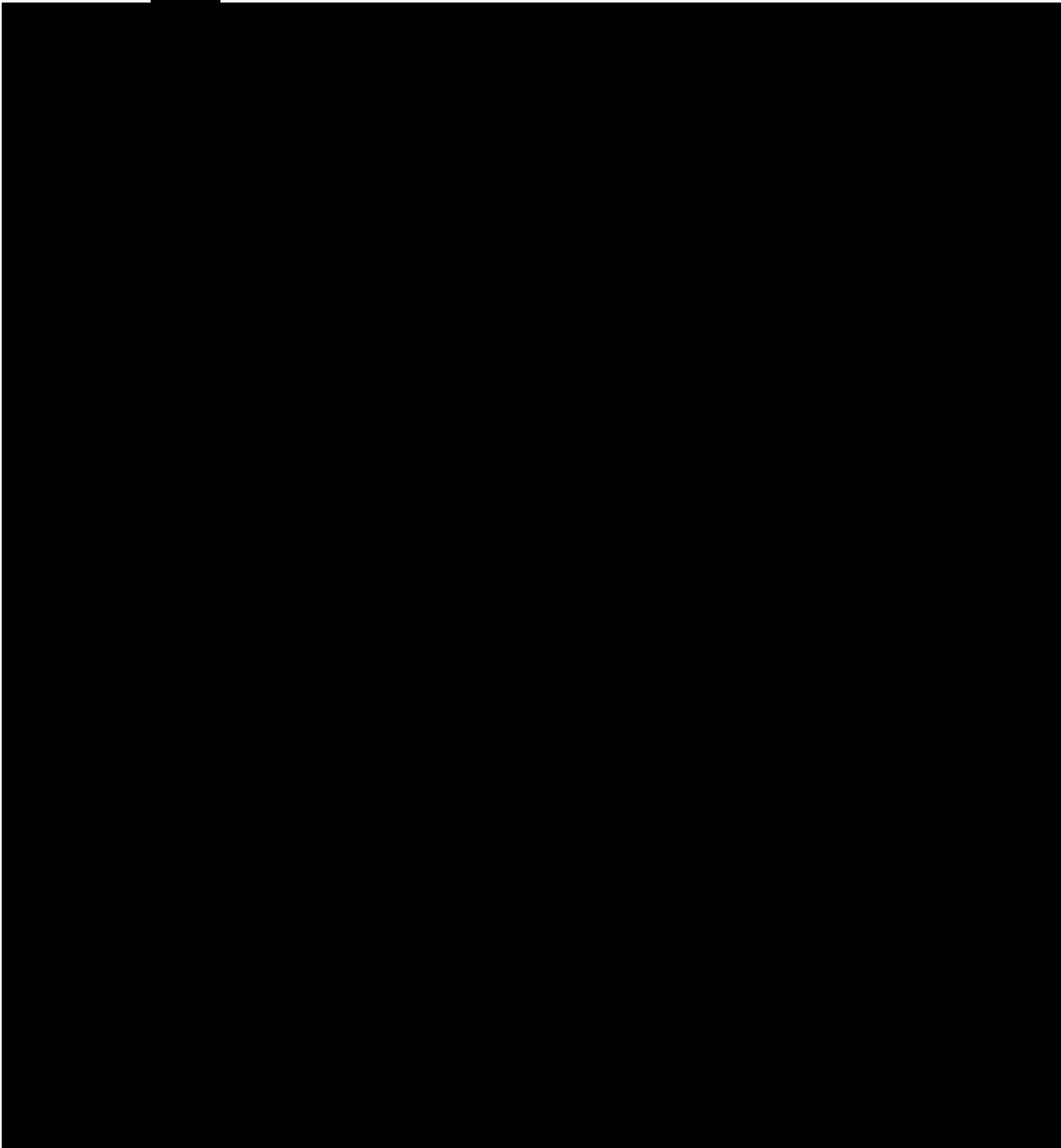
[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]



Duży wpływ na wynik analizy miała zmiana wyjściowej wartości wieku chorych z łuszczycą. Jednakże odniesienie wyników analizy wrażliwości do wyników analizy podstawowej jest utrudnione – w analizie podstawowej wiek chorych wprowadzany jest jako zmienna rozkładowa, [REDACTED] [REDACTED] wykorzystywane w symulacji Monte Carlo, natomiast w analizie wrażliwości do modelu wprowadzano wyłącznie wartości średnie, takie same dla każdego chorego. Jest to widoczne szczególnie, gdy weźmie się pod uwagę, że wartości średnie przyjęte

w analizie wrażliwości są i niższe, i wyższe od wartości średniej wynikającej z rozkładu przyjętego w analizie podstawowej, a mimo to w każdym przypadku wartość ICUR wzrosła.

Obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano m.in. w wariantach:

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

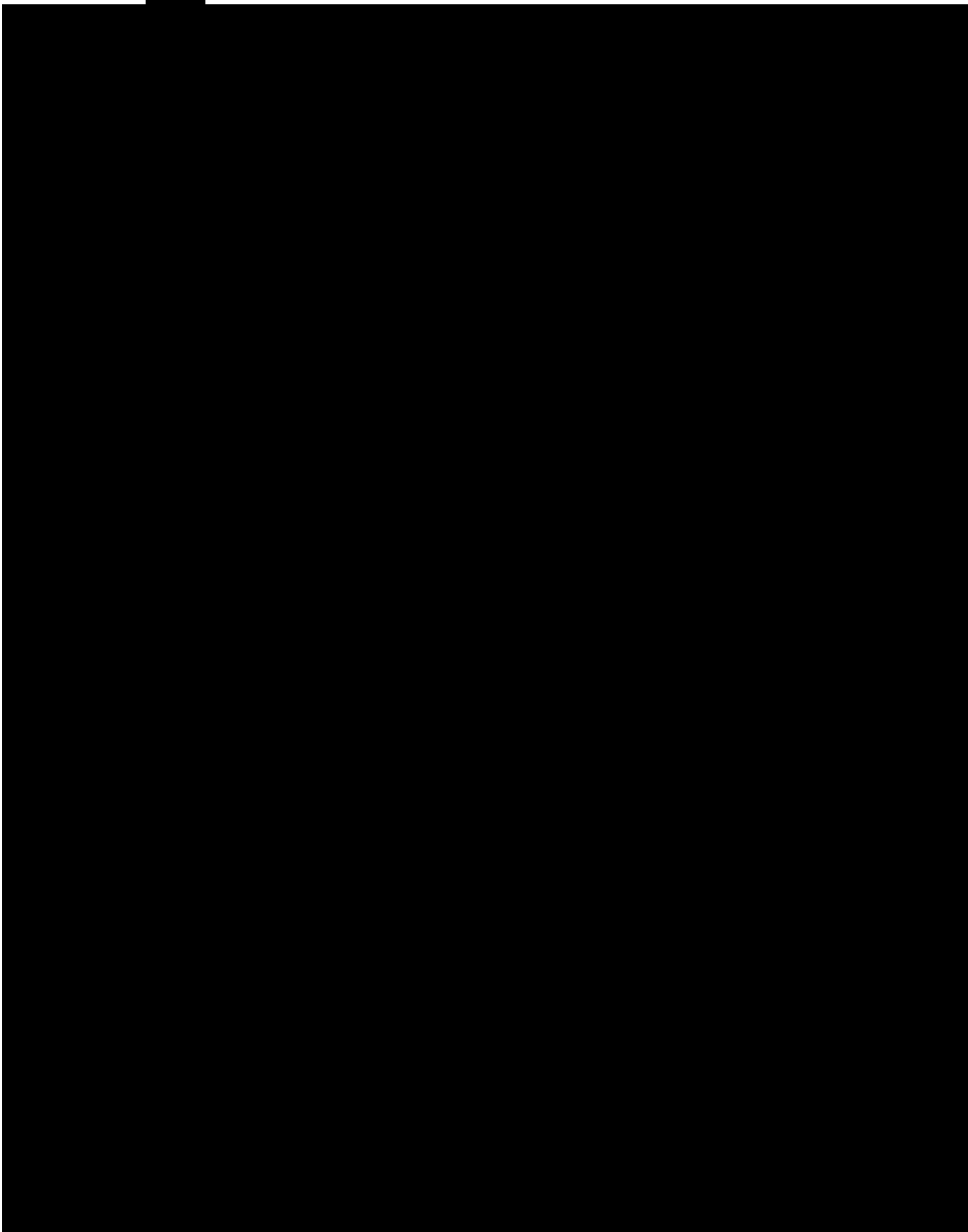
[redacted]

[redacted] różnice w kosztach całkowitych między porównywanymi scenariuszami zacierają się i dlatego zmniejsza się też wysokość wskaźnika ICUR. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają kilku procent, co pozwala wnioskować, że parametry takie, [redacted]

[redacted]

[redacted] nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych terapii biologicznych stosowanych u chorych z łuszczycą. Wydaje się, że największe znaczenie dla poziomu opłacalności terapii biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy ma z jednej strony realne znaczenie uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej zmianą wg skali PASI, dla jakości życia tych chorych, a z drugiej wysokość dodatkowych kosztów płatnika publicznego, [redacted]

[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane zmiany różnicy kosztów nie przekraczają kilku procent.

[Redacted text block]

[Large redacted area covering the main body of the page]

W przypadku różnicy w wysokości efektów generowanych w rozpatrywanych scenariuszach leczenia biologicznego, istotne jej obniżenie wystąpiło w wariantach:

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

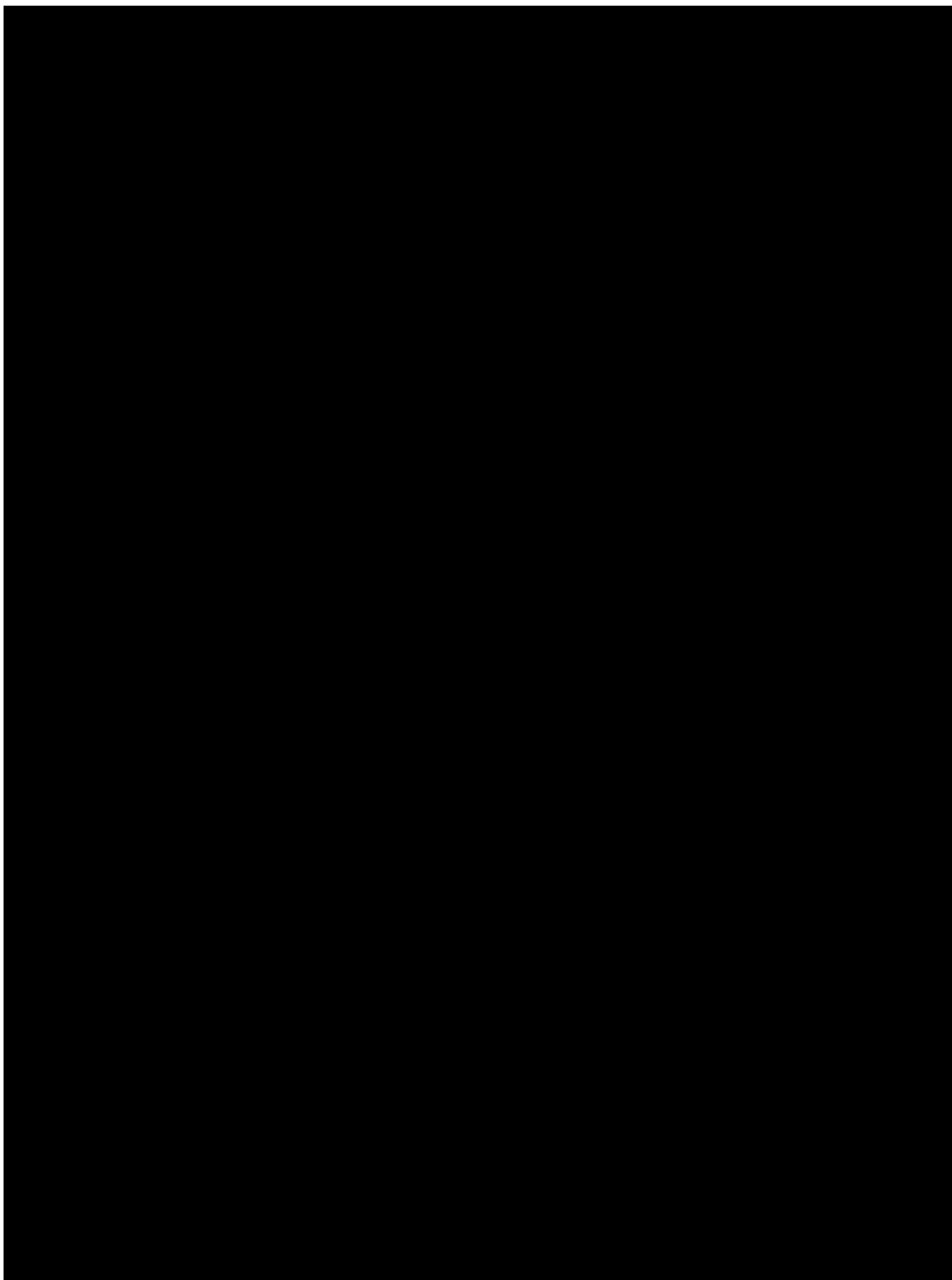
W większości z wymienionych wariantów zmniejszenie [redacted]
[redacted]
[redacted], w kontekście generowania odpowiedzi mierzonej wg PASI, jak i realnego wpływu na jakość życia chorych z łuszczycą. [redacted]
[redacted]
[redacted].

Z kolei istotny wzrost różnicy efektów względem scenariusza zakładającego brak leczenia biologicznego, wystąpił w wariantach:

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

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają kilku procent.



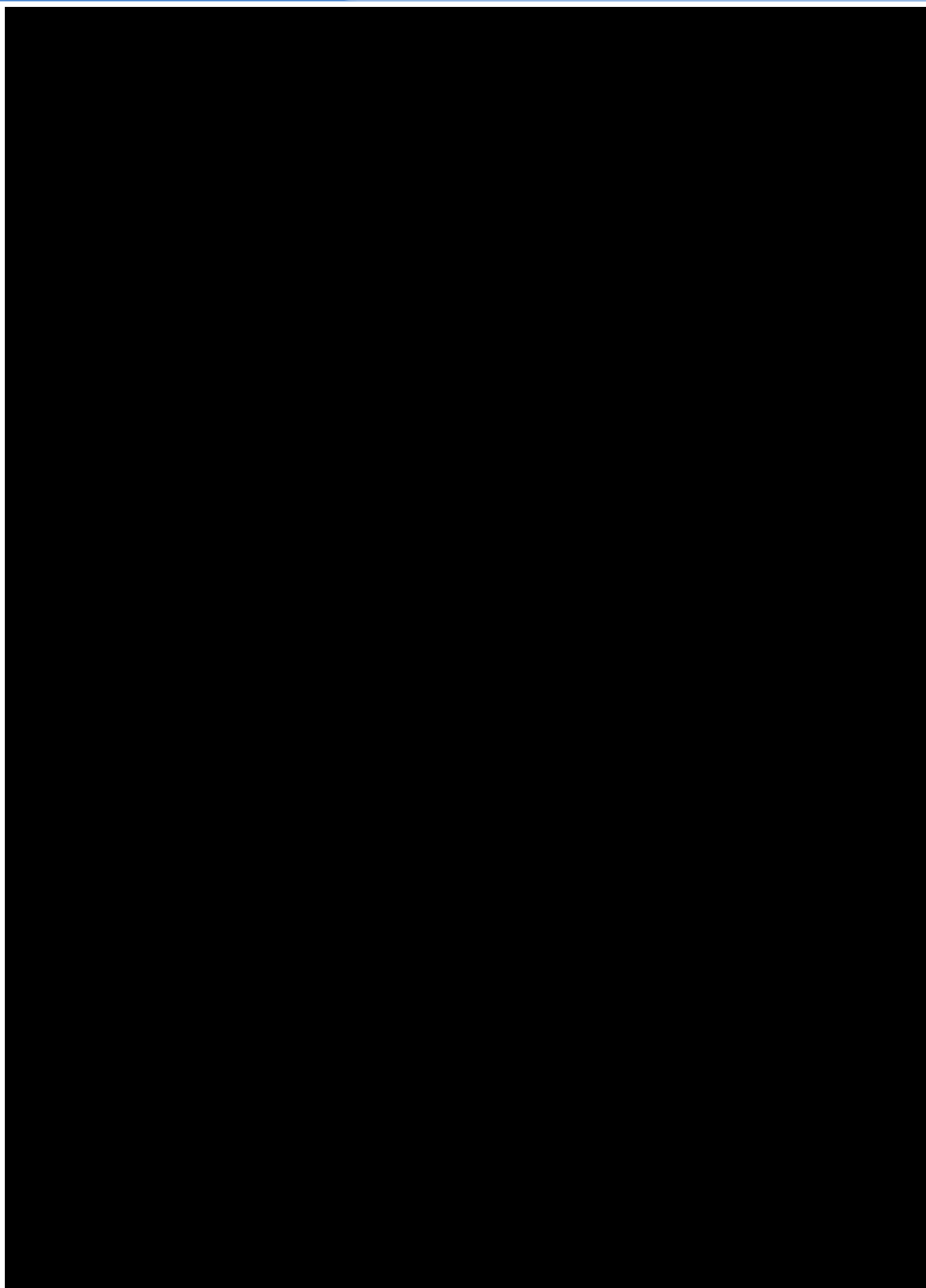
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

Obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano m.in. w wariantach:

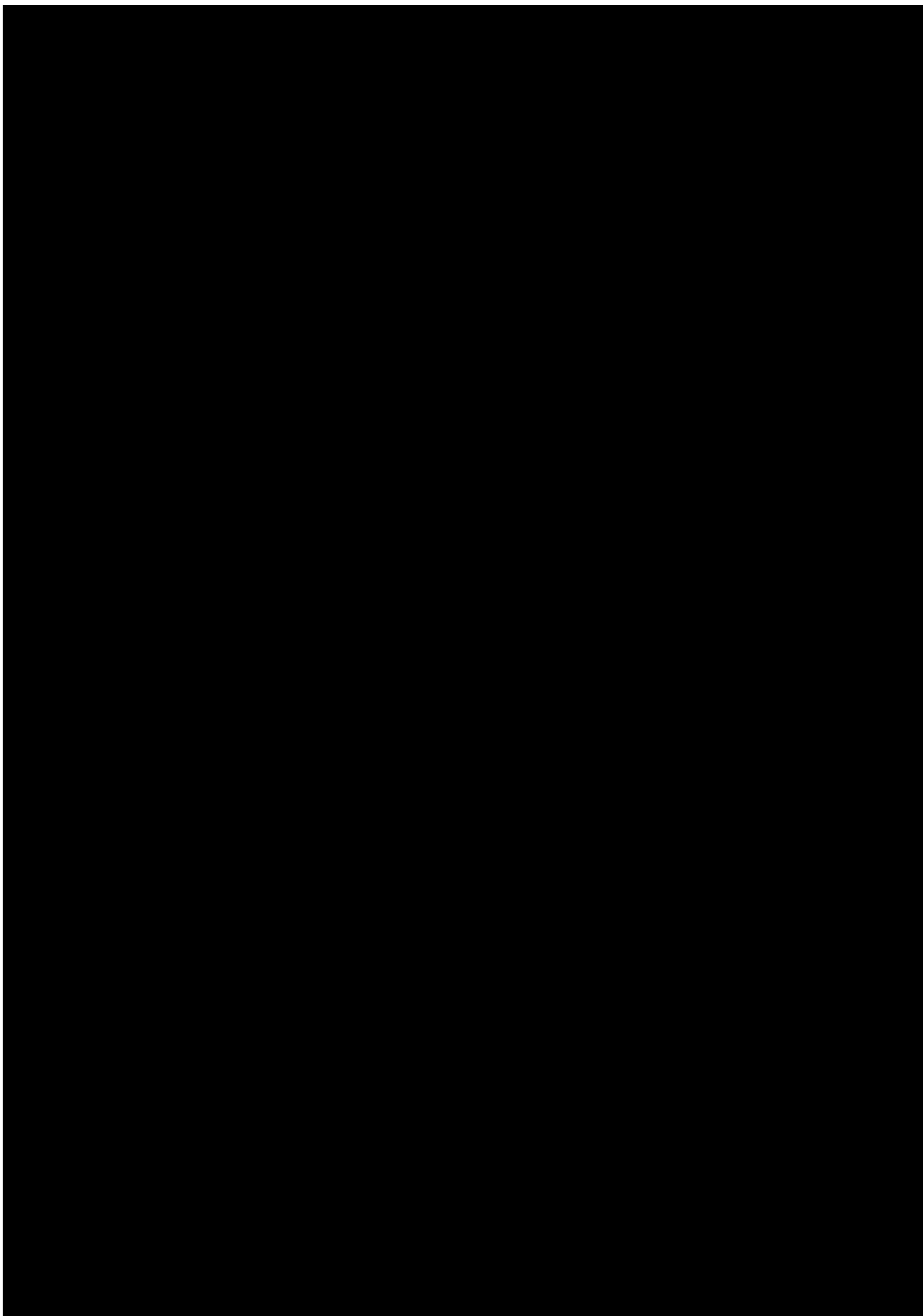
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]



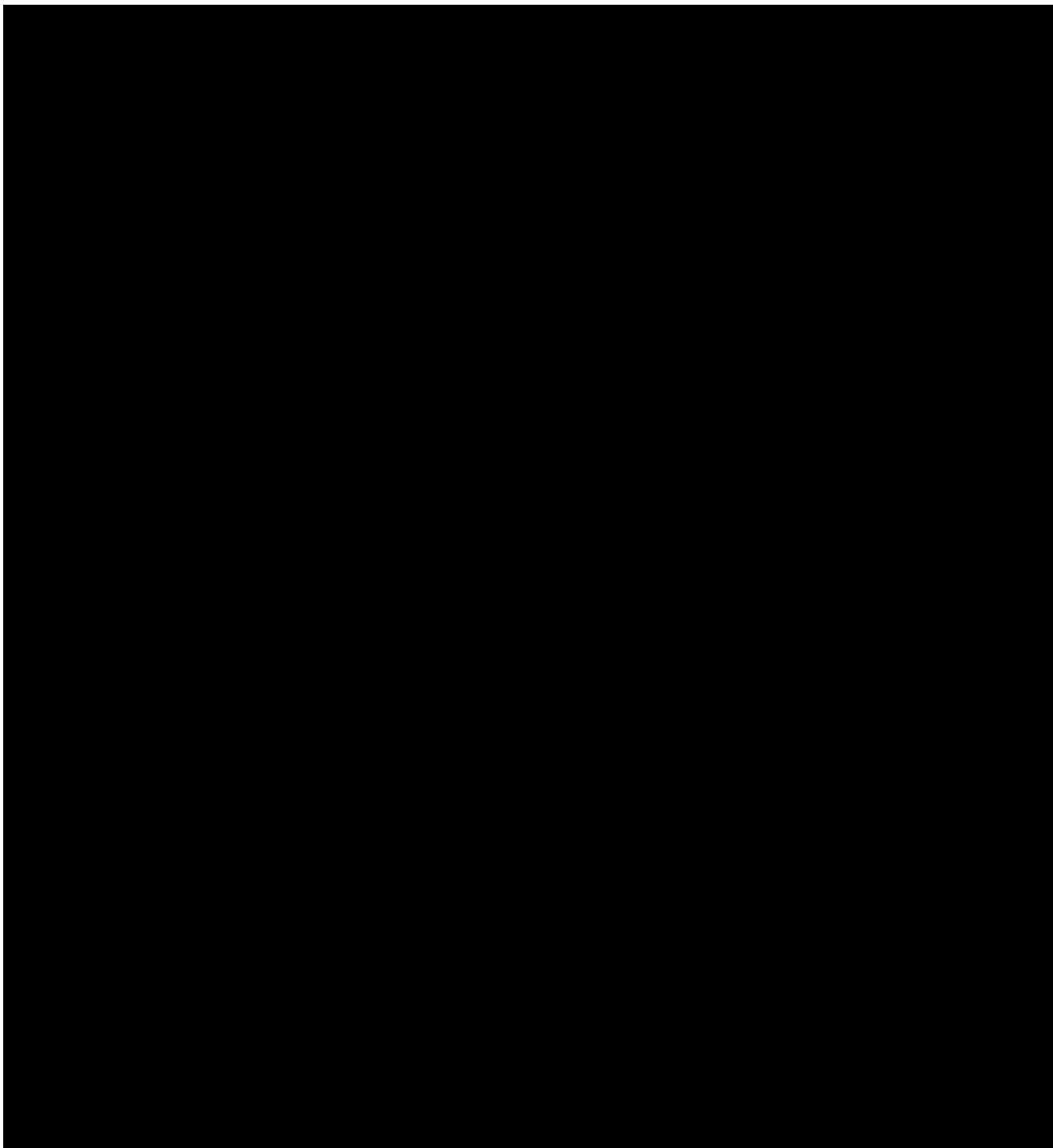
[Redacted content]

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





W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane zmiany różnicy kosztów nie przekraczają kilku procent.



W przypadku różnicy w wysokości efektów generowanych w rozpatrywanych scenariuszach leczenia biologicznego, istotne jej obniżenie wystąpiło w wariantach:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

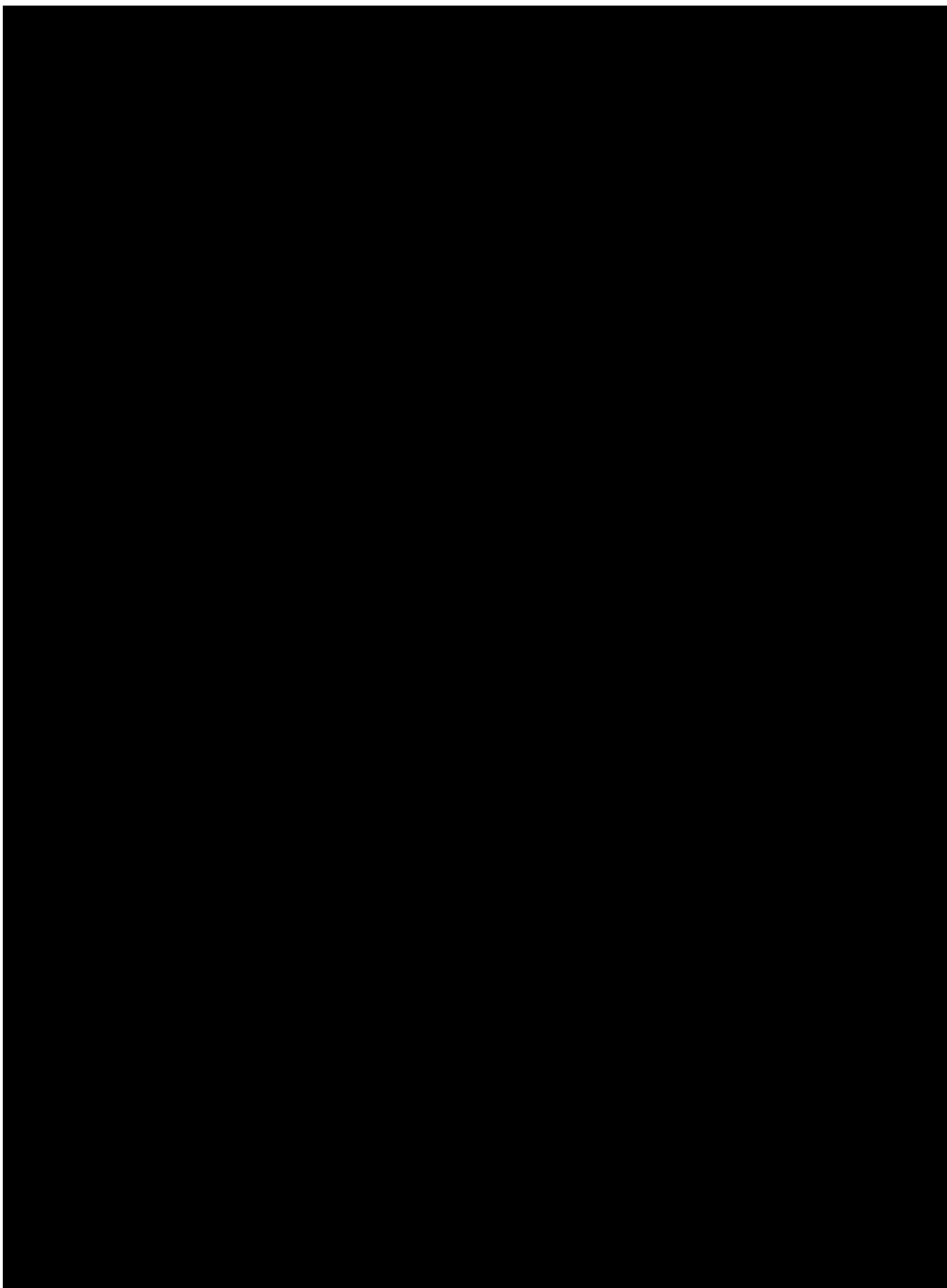
[Redacted]

Z kolei istotny wzrost różnicy efektów względem scenariusza zakładającego brak leczenia biologicznego, wystąpił w wariantach:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

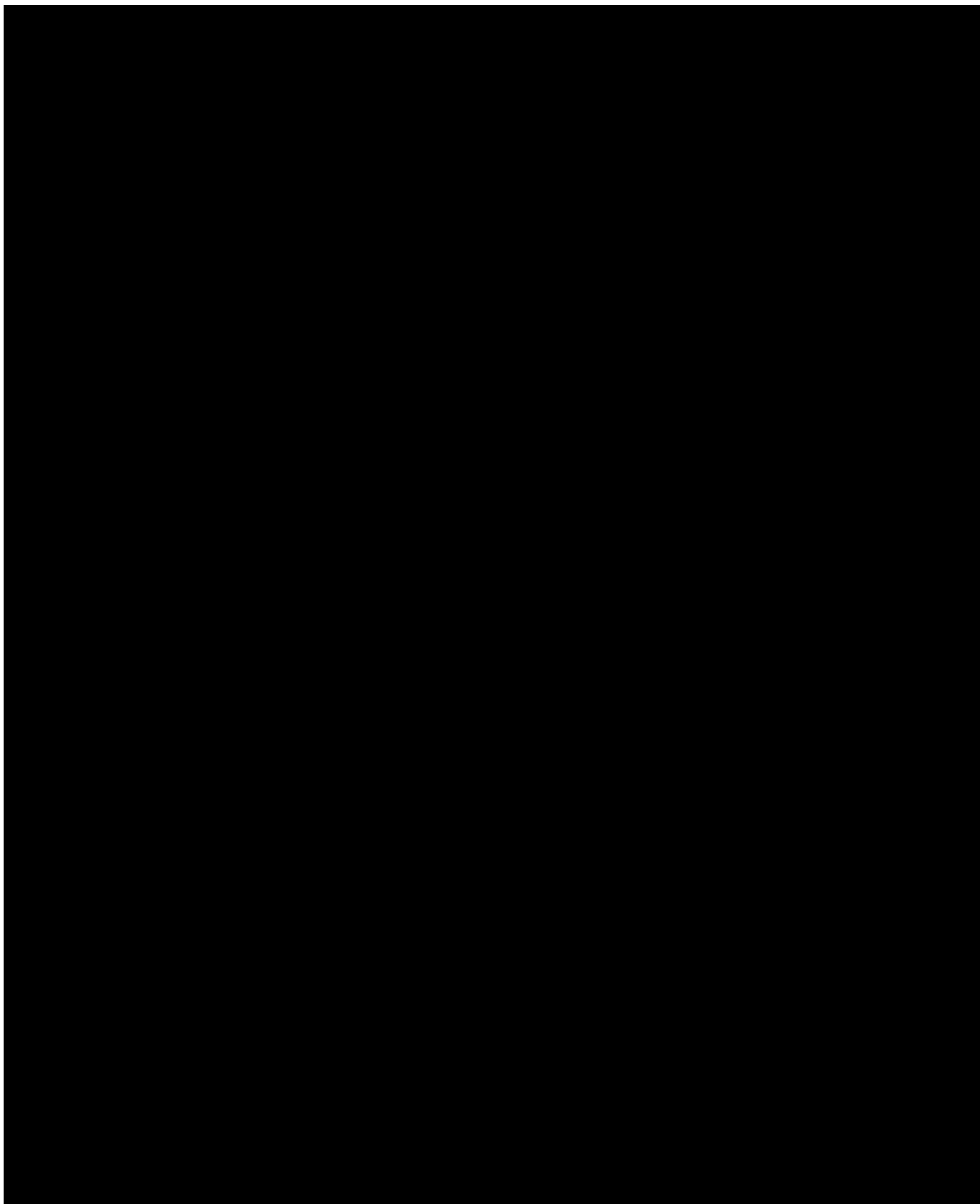
W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają kilku procent.

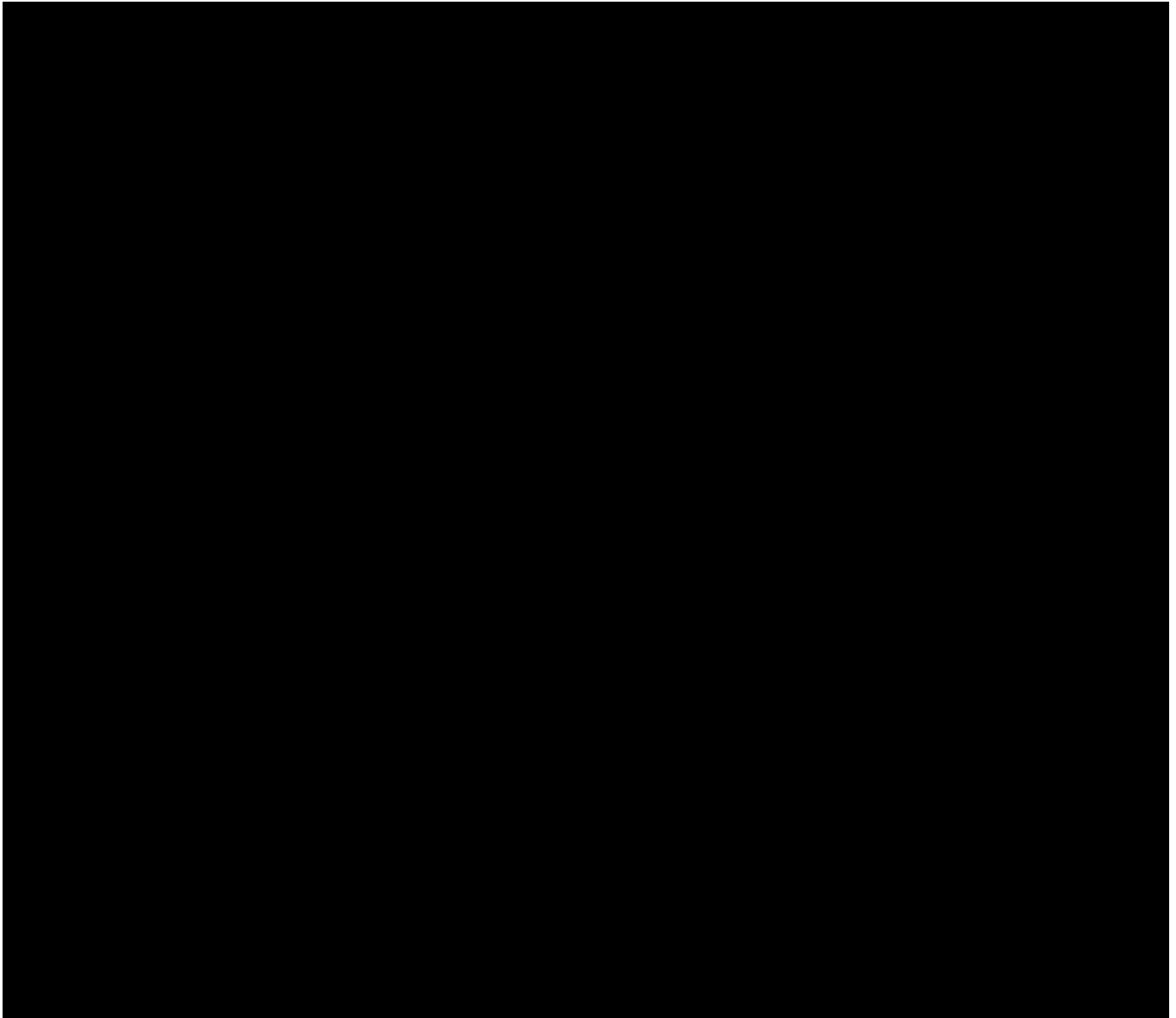


nie, wyrażonej zmianą wg skali PASI, dla jakości życia tych chorych,

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów- [Redacted]
 [Redacted] z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń
 ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.



I							
II							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczność [Redacted text block] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

[Redacted table header]

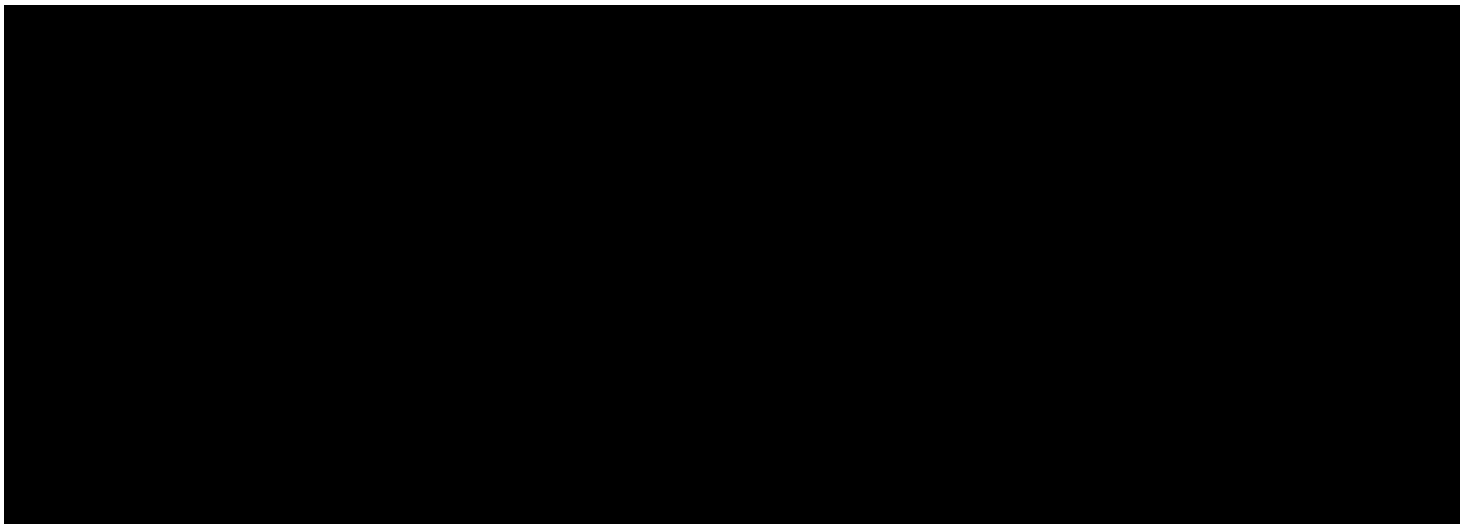
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności [Redacted]
[Redacted] z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

[Redacted table header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

1.5 Przegląd badań ekonomicznych

1.5.1 Metodyka

1.5.1.1 Cel

Przeegląd systematyczny opracowań wtórnych (badań ekonomicznych i pełnych raportów HTA) został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.5.1.2 Opis wyszukiwania danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby. W razie wystąpienia niezgodności, do wspólnego stanowiska dochodzono na drodze konsensusu.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library przez Wiley;
- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier.

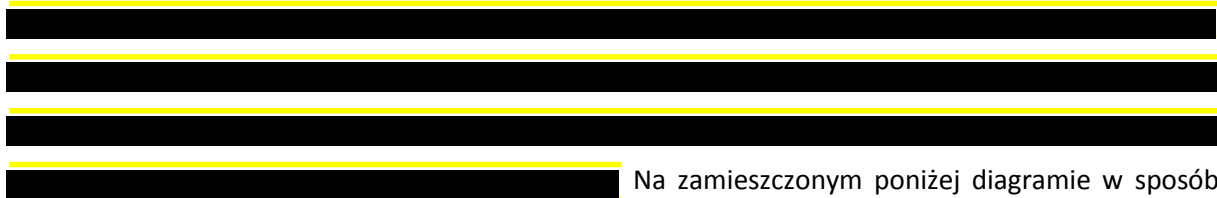
Dodatkowo przeszukano piśmiennictwo odnalezionych opracowań. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych w wymienionych wyżej bazach danych przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowanymi strategiami wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji).



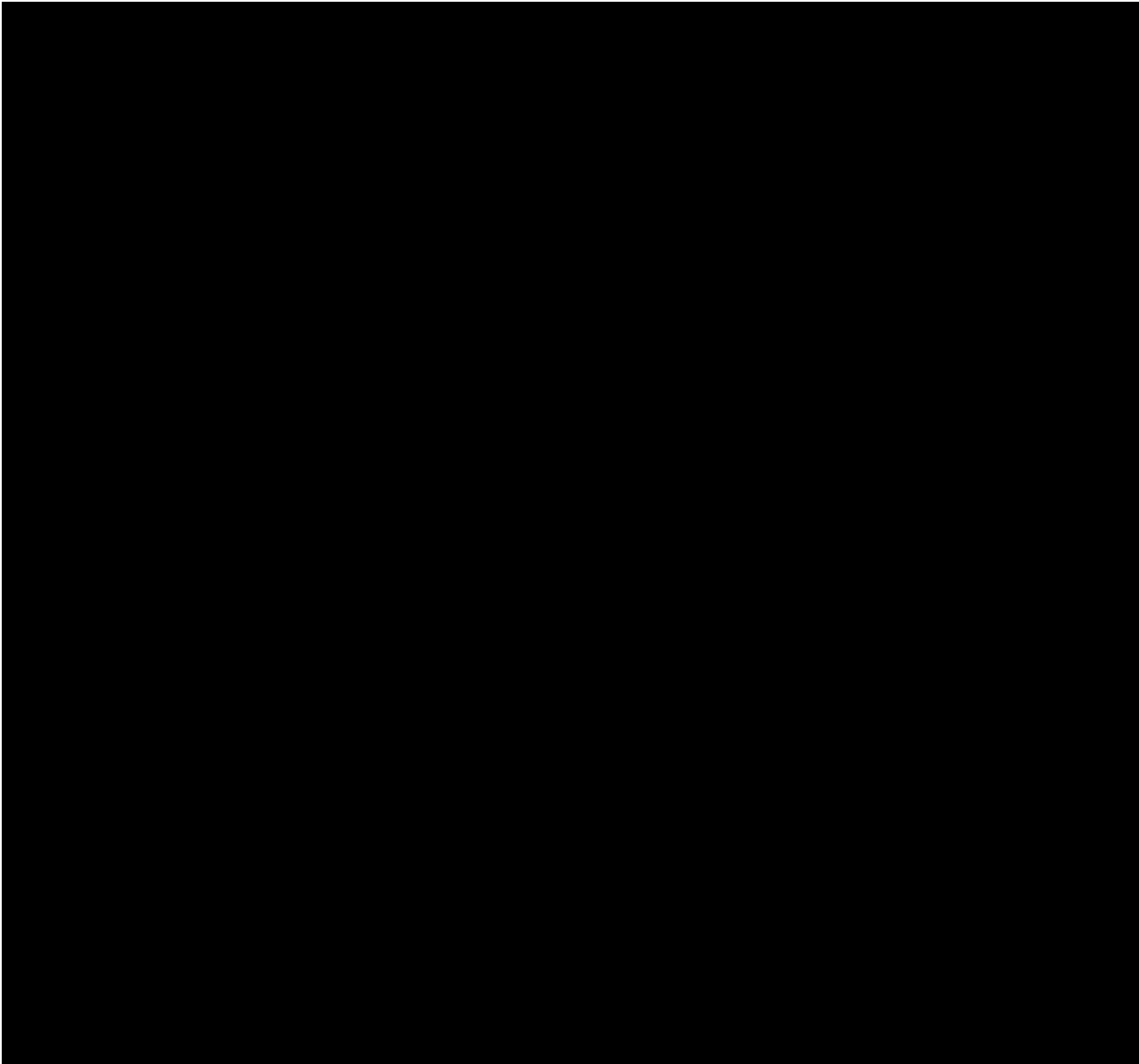
1.5.1.3 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone pełnotekstowe raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny kosztów-efektywności stosowania preparatu Stelara® w populacji osób z łuszczycą, bez stosowania dodatkowych kryteriów włączania lub wykluczania.

1.5.2 Wyniki wyszukiwania ekonomicznych badań wtórnych



Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.



W badaniu [redacted] przedstawiono analizę kosztów-efektywności czterech leków biologicznych stosowanych w Hiszpanii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy (adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab) w porównaniu do placebo. Autorzy badania wykonali przegląd systematyczny badań RCT zawierających wyniki dotyczące skuteczności tych leków wyrażonej w postaci punktu końcowego PASI $\geq 75\%$. W obliczeniach kosztów terapii wykorzystano jedynie koszty leków (przyjmując zerowe koszty dla placebo); pozostałe koszty oceniono jako niegenerujące różnic między poszczególnymi lekami biologicznymi. Analizę kosztów-efektywności przeprowadzono dla różnych horyzontów czasowych – zgodnych z horyzontem badań RCT. Najkorzystniejszą wartość ICER (w porównaniu do placebo), wyrażoną w postaci kosztów przypadających na zysk w proporcji pacjentów uzyskujących poprawę PASI 75, uzyskano dla 16-tyg. terapii adalimumabem (8 013 €). W przypadku ustekinumabu, dla 12-tyg. terapii dawką 45 mg uzyskano wartość 9 627 €, natomiast dla terapii dawką 90 mg było to 17 981 € (najmniej kosztowo-efektywna terapia spośród wszystkich analizowanych).

Publikacja [redacted] opisuje analizę kosztów-efektywności opartą na wynikach badania bezpośrednio porównującego ze sobą efektywność kliniczną terapii ustekinumabem *versus* etanerceptem (badanie *ACCEPT*). Do obliczeń kosztów terapii wykorzystano jedynie hurtowe koszty leków. Wynik analizy przedstawiono w postaci kosztów przypadających na jednego pacjenta osiągającego poprawę PASI 75 po 16 tygodniach terapii. W przypadku ustekinumabu uzyskano wartość 17 842 \$, a w przypadku etanerceptu – 20 077 \$. Zatem koszty uzyskania jednostki efektu w przypadku ustekinumabu są wyraźnie niższe, niż w przypadku etanerceptu i pozostają takimi we wszystkich wariantach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Również w publikacji [redacted] przedstawiono analizę kosztów-użyteczności opartą na wynikach badania *ACCEPT*, z tymże horyzont czasowy analizy wydłużony został do 10 lat. Wyniki tej analizy, wyrażone jako parametr ICER, wskazują, iż leczenie ustekinumabem chorych z łuszczycą (postać umiarkowana do ciężkiej) jest terapią dominującą – tańszą i bardziej efektywną (większa proporcja chorych uzyskujących wynik PASI 75 przekładająca się inkrementalny zysk 0,0046 QALY) w porównaniu z leczeniem przy pomocy etanerceptu. Na wynik analizy nie miały wpływu zmiany parametrów w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

W publikacji [redacted] przedstawiono analizę kosztów-efektywności czterech leków biologicznych stosowanych w łuszczycy (adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab) przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w Niemczech dla 12-tygodniowego horyzontu czasowego. Skuteczność leków, wyrażoną w postaci punktu końcowego PASI $\geq 75\%$, oparto na danych pochodzących z badań pierwotnych odnalezionych w ramach wykonanego systematycznego przeglądu literatu-

ry. Wynik analizy przedstawiono w postaci kosztów przypadających na pacjenta osiągającego poprawę PASI 75. Najbardziej kosztowo-efektywną strategią leczenia (w porównaniu do placebo) było zastosowanie infliksymabu w dawce 3 mg/kg masy ciała, najmniej – etanerceptu w dawce 50 mg.

W kanadyjskim badaniu [redacted] analizowano większość dostępnych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy: adalimumab, alefacept, efalizumabu, etanercept, infliksymab i ustekinumab. Autorzy tego badania wykonali przegląd systematyczny badań pierwotnych zawierających wyniki dotyczące skuteczności tych leków wyrażone w postaci parametru NNT dla punktu końcowego PASI $\geq 75\%$. W kolejnym kroku wykonane zostały obliczenia rocznych kosztów ocenianych terapii i następnie, koszty przypadające na jednego pacjenta osiągającego poprawę PASI 75 po 12 tygodniach i po roku terapii. W przypadku ustekinumabu, w pierwszym horyzoncie czasowym uzyskano wartość 12 537 \$ kanadyjskich, w horyzoncie rocznym było to 37 612 \$. Odpowiednie wyniki dla etanerceptu to 17 842\$ i 47 579 \$. Jakkolwiek przeprowadzona analiza nie jest pełną analizą kosztów-efektywności, jednakże jej wyniki wskazują, że koszt uzyskania jednostki efektu w przypadku ustekinumabu, zarówno w horyzoncie 12-tygodniowym, jak i rocznym są wyraźnie niższe, niż w przypadku etanerceptu.

Kolejna odnaleziona publikacja – [redacted] stanowi krytyczny przegląd badań będących źródłem danych na temat skuteczności i kosztowej efektywności terapii, przedstawionych w przygotowanym do oceny przez NICE raporcie HTA dotyczącym zastosowania ustekinumabu w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy. Raport wykonany został przez zewnętrzną organizację, niezależną od NICE – *Evidence Review Group*, w ramach przeprowadzanej oceny. W dostarczonym przez firmę Janssen-Cilag (producenta preparatu Stelara®) raporcie, wyliczony dla ustekinumabu wskaźnik ICER, w porównaniu z terapią standardową, wyniósł 29 587 £/QALY. Przeprowadzony systematyczny przegląd literatury oraz założenia przyjęte w podstawowym wariantcie modelu uznane zostały za niebudzące wątpliwości. Za niejasną, a więc uniemożliwiającą ocenę, uznana została natomiast metodologia analizy w podgrupach.

W publikacji [redacted] dokonano przeglądu badań dotyczących efektywności i bezpieczeństwa czterech leków biologicznych – etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu i ustekinumabu, oraz wykonano analizę kosztów-efektywności każdego z wymienionych leków w porównaniu do placebo. W analizie uwzględniono jedynie koszty terapii. Przedstawiono wyniki dotyczące kosztów terapii w pierwszym i kolejnych latach leczenia, kosztów za pacjenta osiągającego odpowiedź PASI 75, oraz wyniki w postaci parametru ICER zdefiniowanego jako koszt związany z osiągnięciem dodatkowej jednostki efektu (75% redukcji PASI). Wyniki kosztów-efektywności wyniosły odpowiednio 7 605, 8 355, 9 935 i 13 135 \$/ Δ PASI 75 dla infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu.

W badaniu ██████████ przeprowadzono analizę kosztów-efektywności terapii zatwierdzonych przez FDA w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy. Analizie poddano następujące leki i terapie: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab, alefacept, oraz fototerapia promieniowaniem UVB (o wąskim [311 nm] lub szerokim [280-315 nm] paśmie częstotliwości) i UVA (z zastosowaniem fotouczulacza – psolarenu). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym. W analizie rozpatrywano efektywność terapii zarówno w oparciu o wyniki PASI 75 (odsetek pacjentów uzyskujących PASI 75) jak również wpływ terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) mierzoną za pomocą kwestionariusza DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*; 5-punktowa zmiana w DLQI – min. istotna różnica, z ang. *minimally important difference*, MID). Wyniki zaprezentowano jako koszty i efekty uzyskane w każdym ze scenariuszy, w przeliczeniu na rok kontynuowanego leczenia. Wyniki dotyczące parametru ICER podano jedynie w formie graficznej oraz w postaci zakresu – koszty poniesione w związku z poprawą parametru DLQI MID wyniosły od 3 032 \$ za naświetlanie promieniowaniem UVB o wąskim paśmie częstotliwości (311 nm) do 59 564 \$ za terapię alefaceptem.

Najważniejsze informacje pochodzące z tych publikacji, dotyczące zastosowany technik analitycznych, komparatorów, metodyki, ocenianej populacji oraz wyników zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Przegląd badań farmakoekonomicznych dotyczących oceny leczenia ustekinumabem stosowanego w terapii łuszczycy.

Badanie	Kraj	Populacja	Interwencje	Technika analityczna	Horyzont	Perspektywa	Dyskontowanie	Wyniki
	Hiszpania	umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy	ADA, ETN, INF, UST vs placebo	Model decyzyjny, CEA	Horyzont badań RCT (10-24 tyg.)	płatnika	-	ICER vs placebo: ADA = 8 013 9 110 (25mg × 2/tyg. – 12 tyg.) ETN = 11 213 (25mg × 2/tyg. – 24 tyg.) 12 797 (50mg × 2/tyg. – 12 tyg.) INF = 10 523 (10 tyg.); 17 112 (24 tyg.) UST = 9 627 (45 mg); 17 981 (90 mg) €/Δ PASI 75
	USA	populacja pacjentów z badania ACCEPT	UST, ETN	CEA	16 tyg.	płatnika	-	UST = 17 842 ETN = 20 077 \$/pacjenta uzyskującego PASI 75
	Kanada	umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy	UST, ETN	Model Markowa, CUA	10 lat	płatnika	5% – koszty i efekty	ICER: UST vs ETN – terapia dominująca
	Niemcy	charakterystyka populacji z badań pierwotnych służących do oceny efektywności klinicznej	ADA, ETN, INF, UST vs placebo	CEA	12 tyg.	płatnika	-	ICER vs placebo: ADA = 11 283,51 16 895,57 (25mg) ETN = 22 724,93 (50mg) 10 568,19 (3 mg/kg) INF = 12 501,29 (5 mg/kg) 13 099,30 (45 mg); UST = 12 089,28 (90 mg) €/pacjenta uzyskującego PASI 75

Badanie	Kraj	Populacja	Interwencje	Technika analityczna	Horyzont	Perspektywa	Dyskontowanie	Wyniki
[redacted]	Kanada	przewlekła łuszczycyca	ADA, ALF, EFA; ETN, INF, UST vs placebo	Model Markowa, CEA	12 tyg., 1 rok	bd.	-	ICER: 12 tyg. 1 rok ADA = 8 330; 29 155 UST = 12 537; 37 612 INF = 15 107; 40 285 ETN = 17 842; 47 579 EFA = 17 654 76 499 ALF = 71 371; 142 742 CAD/pacjenta uzyskującego PASI 75
[redacted]	Wielka Brytania	umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy	UST	CUA	12 tyg.	bd.	-	UST vs leczenie standardowe = 29 587 £/QALY ICER vs placebo: ETN = 13 135 INF = 7 605 ADA = 8 355 UST = 9 935 €/Δ PASI 75
[redacted]	bd.	umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy	ETN, INF, ADA, UST vs placebo	CEA	Horyzont badań RCT (10-24 tyg.)	bd.	bd.	€/Δ PASI 75
[redacted]	USA	umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy	acytretyna, cyklosporyna, MTX, fototerapie*, ADA, ETN, INF, ALF, UST	CEA	1 rok	płatnika	-	od 3 032 (NBUVB) do 59 564 \$ (ALF) \$/DLQI MID

* – naświetlania promieniowaniem UVB (o wąskim – NBUVB lub szerokim paśmie częstotliwości) lub UVA w obecności fotoczułacza – psoralenu;

ADA – adalimumab;

ALF – alefacept;

CEA – analiza kosztów-efektywności (z ang. *cost-effectiveness analysis*);

CUA – analiza kosztów-użyteczności (z ang. *cost-utility analysis*);

DLQI MID – minimalna istotna różnica na skali DLQI, oceniającej jakość życia;

EFA – efalizumab;

ETN – etanercept;

INF – infliksymab;

MTX – metotreksat;

PASI 75 – odsetek pacjentów uzyskujących 75% poprawę na skali PASI (służącej ocenie nasilenia objawów choroby, wg której rozpatruje się skuteczność terapii); Δ PASI 75 – różnica śr. odsetków pacjentów uzyskujących wynik PASI 75;

UST – ustekinumab.

W większości opisanych badań ocenianą populację stanowili pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy. Wszystkie publikacje – za wyjątkiem badania [REDACTED] (wykonanego dla NICE przez *Evidence Review Group*), będącego krytyczną analizą raportu HTA dostarczonego przez firmę Janssen-Cilag, oceniającego efektywność ustekinumabu – stanowiły oryginalnie opracowane badania farmakoekonomiczne. Większość z nich to analizy kosztów-efektywności (wyjątek to badanie [REDACTED], wykonane w krótkich horyzontach czasowych, zazwyczaj nie przekraczających horyzontów badań klinicznych, na podstawie których dokonywano oceny skuteczności opisywanych interwencji (10-24 tygodni; w badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED] poszerzono horyzont analizy do jednego roku). Główną miarą wyników były koszty związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, wyrażonej jako poprawa parametru PASI 75 (w przeliczeniu na odsetek pacjentów uzyskujących poprawę lub w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego z sukcesem). W badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED] dokonano oceny efektywności ustekinumabu w porównaniu do terapii etanerceptem (opartej na wynikach badania ACCEPT); pozostałe badania dokonują oceny opisywanych interwencji w porównaniu do placebo lub terapii standardowej (raport HTA opisany w publikacji [REDACTED]). Obok oceny opłacalności leczenia pacjentów z łuszczycą za pomocą ustekinumabu, większość z odnalezionych badań dokonuje równoległe oceny opłacalności najczęściej stosowanych leków biologicznych, tj. etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu. W kanadyjskim badaniu [REDACTED] dodatkowo analizowano leczenie przy użyciu efalizumabu oraz alefacept. Natomiast w badaniu [REDACTED] ocenie kosztów-efektywności poddano wszystkie terapie stosowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, zatwierdzone przez amerykańską agencję FDA (*Food and Drug Administration*), tj. leczenie za pomocą acytretyny, cyklosporyny, metotreksatu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, alefacept i ustekinumabu oraz naświetlania promieniowaniem UVB (o wąskim lub szerokim paśmie częstotliwości) lub UVA w obecności fotouczulacza – psolarenu. W czterech spośród opisanych badań [REDACTED] w obliczeniach kosztów terapii wykorzystano jedynie koszty leków, pozostałe uwzględniały inne bezpośrednie koszty medyczne, m.in. koszty związane z monitorowaniem leczenia.

Z opisanych opracowań analiza [REDACTED] prezentuje wyniki zbliżone do poszukiwanych, tj. w postaci inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY). Przedstawiony w badaniu model, podobnie jak model wykorzystany w niniejszej analizie ekonomicznej, został częściowo oparty na założeniach brytyjskiego, łuszczycowego modelu York ([REDACTED]). Wyniki tej analizy wskazują, iż leczenie ustekinumabem chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą jest terapią dominującą – generująca mniejsze koszty i bardziej efektywną niż leczenie etanerceptem.

Bezpośrednie porównanie wyników opisanych analiz, mieszczących się w dość szerokim zakresie, jest niemożliwe ze względu na istotne różnice w zakresie analizowanych danych, parametrów modelu czy horyzontów czasowych. Jednakże wyliczona w tych badaniach wartość parametru ICER dla terapii ustekinumabem wskazuje na jej kosztową efektywność, co jest wnioskiem wspólnym dla większości analiz.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of multiple lines of black bars]

Załączniki

Rozdział

III

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

3.2 Definicje skal stosowanych w analizie

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) jest wskaźnikiem nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Wskaźnik PASI oceniany jest z użyciem skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 to bardzo ciężkie objawy (*Fredriksson 1978*). Ocena z użyciem wskaźnika PASI jest dokonywana przez lekarza.

PGA (*Physician's Global Assessment*) jest wskaźnikiem oceny lekarskiej, określającym ogólny stan chorobowy pacjenta w odniesieniu do wartości wyjściowej, z zastosowaniem 6 stopniowej skali, gdzie wartość najniższa oznacza brak zmian łuszczycowych, natomiast wartość najwyższa wzrost nasilenia objawów choroby. PGA uwzględnia obszar powierzchni ciała zajętej przez chorobę, rumień, zgrubienie i łuszczenie miejsc zmienionych chorobowo.

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ocenia stopień w jakim choroba wpływa na jakość życia. Ocena dokonywana jest przez pacjentów przy użyciu 30 punktowego kwestionariusza, gdzie „0” oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, zaś „30” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny (*Finlay 1994*).

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

3.4 Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[Redacted text block]

3.5 Spis wykresów

[Redacted Table-Of-Contents]

[Redacted text block]