



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima[®] (infliksymab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, styczeń 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	13
2. PROBLEM DECYZYJNY	13
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	14
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	15
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	17
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	21
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	23
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	26
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	26
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	28
3.3. HORYZONT CZASOWY	28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	30
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	34
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	52
3.7. OCENA KOSZTÓW	75
3.8. DYSKONTOWANIE	86
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	87
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO	90
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	92
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	92
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	97
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	109
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	110
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	110
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	110
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	127
7. DYSKUSJA	127
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	129
9. BIBLIOGRAFIA	131
10. SPIS TABEL	143
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	145
12. ANEKS	146
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	146
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	159

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> ; Powierzchnia ciała
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CER	ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credibility Interval</i> ; Przedział wiarygodności
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; Dermatologiczny wskaźnik jakości życia
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
PASI	ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ; Stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PUVA	ang. <i>psoralen + Ultraviolet A</i> ; połączenie psoralenu i promieniowania ultrafioletowego typu A
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RD	ang. <i>Risk Difference</i> ; Różnica w ryzyku
RR	ang. <i>Risk Ratio</i> ; Względne ryzyko; iloraz ryzyka zdarzenia w grupach
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® umożliwiającego jego stosowanie w proponowanym programie lekowym „Leczenie infliksymbabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami refundowanymi (ustekinumab, adalimumab, etanercept stosowanymi w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”; infliksymbab stosowany w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490).
- ❖ Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością danych dotyczących długoterminowych efektów stosowania porównywanych leków biologicznych, szczególnie przy uwzględnieniu kryteriów dyskontynuacji i ponownego zastosowania leku obowiązujących w Polsce oraz ograniczenia związane z porównaniem skuteczności klinicznych analizowanych leków (dowody pośrednie lub ograniczone informacje na temat dowodów bezpośrednich przewagi wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami), analizę przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch metod analitycznych: analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych i analizy kosztów-efektywności z latami życia skorygowanymi o jakość (QALY) jako podstawową miarę efektu. W opracowaniu uwzględniono m.in. wyniki opublikowanej meta-analizy sieciowej do oceny wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji [41], opublikowane informacje w zakresie oceny długoterminowych efektów stosowania porównywanych interwencji i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych przy ocenie dodatkowego kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.
- ❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w odniesieniu do stosowania: i) ustekinumabu niezależnie od przyjętej techniki analitycznej, tj. zarówno w ramach analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych jak i analizy kosztów-efektywności; ii) adalimumabu niezależnie od przyjętej techniki analitycznej; iii) infliksymbabu podawanego w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 (aktualny sposób finansowania wnioskowanej technologii).
- ❖ W ramach analizy minimalizacji kosztów i analizy kosztów-efektywności uzyskano przeciwstawne wnioski przy ocenie opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce etanerceptu. Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania etanerceptu w przypadku pominięcia różnicy w efektach zdrowotnych i przy założeniu 100% adherencji pacjenta do zalecanego schematu dawkowania przez maksymalny okres aktywnego podawania porównywanych interwencji. Obserwowana różnica w koszcie wnioskowanej technologii i etanerceptu mieściła się w zakresie ██████████ PLN, w zależności od przyjętej długości stosowania porównywanych leków i źródła informacji na temat kosztu jednostkowego leków (urzędowe ceny vs. realne koszty określone na podstawie komunikatów NFZ). Wyniki analizy kosztów-efektywności świadczyły, że stosowanie wnioskowanej technologii nie jest opłacalne w odniesieniu do stosowania etanerceptu, z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności wynoszącym ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy wspólnej za dodatkowy QALY. ██████████
██████████
██████████
██████████ charakter analizowanego schorzenia (leczenie biologiczne jest najdroższą opcją terapeutyczną łuszczycy plackowatej; dyskontynuacja leczenia biologicznego zawsze związana będzie z oszczędnościami dla płatnika publicznego).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymbab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymbabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą (BSA>10%, DLQI>10 i PASI>10), nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia łuszczycy i spełniających wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego [37], [40], [64] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymbabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni [redacted]
- wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymbabu w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) łączonego ze świadczeniem 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) oraz stosowaniem innych leków biologicznych dostępnych w Polsce dla pacjenta z łuszczycą w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (ustekinumab, adalimumab, etanercept) [37], [40] **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: prawdopodobieństwo redukcji wyjściowej wartości wskaźnika PASI o $\geq 90\%$, $\geq 75\%$ i $\geq 50\%$ oraz ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER; ang. *cost-effectiveness ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu leków biologicznych w maksymalnym okresie ich podawania z różnicą w kosztach leków oraz ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jako podstawowymi punktami końcowymi **(O)**.

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima® w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

Proponowany sposób refundacji obejmuje stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64].

Założono, że produkt leczniczy Remsima® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]) – założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii lekowej [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia łuszczycy w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Nie odnaleziono informacji określających ilościowy wpływ wystąpienia łuszczycy na absentyzm czy prezentyzm pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich, a także stwierdzono brak informacji na temat wpływu stosowania leków biologicznych na aktywność zawodową Polaków z łuszczycą.

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, i/albo świadczeniobiorcy.

W analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe i limity finansowania produktów: Remsima®, Inflectra®, Remicade®, Stelara®, Humira® i Enbrel®, przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono realne koszty porównywanych leków określone na podstawie informacji z komunikatów NFZ.

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu informacji dotyczących sposobu podawania i schematu dawkowania porównywanych leków oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego.

Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, ocenę kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono dwoma technikami analitycznymi.

W celu porównania stosowania Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego ze stosowaniem infliksymabu (niezależnie od produktu leczniczego) w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 (aktualny sposób finansowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji [40]) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, z kosztem leku jako jedyną kategorią kosztu różniącego porównywane sposoby refundacji infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami; ograniczenia związane z dowodem bezpośrednim przewagi infliksymabu nad etanerceptem – wyłącznie streszczenie konferencyjne raportujące wyniki randomizowanego badania klinicznego), w ramach analizy

minimalizacji kosztów zestawiono również koszt Remsima[®], adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu stosowanych w maksymalnym okresie aktywnego leczenia pacjentów z analizowanej populacji, [REDACTED]

W ramach analizy minimalizacji kosztów, ze względu na ograniczenia zidentyfikowanych dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną infliksymabu nad pozostałymi lekami biologicznymi (dowody pośrednie pod postacią: wyników adiustowanego porównania pośredniego lub wyników opublikowanych meta-analiz sieciowych oraz brak pełnego opisu metod i wyników badania bezpośrednio porównującego infliksymab z etanerceptem [41]) założono kontynuację leczenia uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (porównywano maksymalny koszt leków biologicznych u pacjenta z analizowanej populacji). W ramach tego zestawienia uwzględniono jedynie koszt leków biologicznych jako koszt różniący.

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji. Analizę kosztów-efektywności przeprowadzono dla porównania stosowania Remsima[®] w ramach proponowanego programu lekowego ze stosowaniem ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu w ramach istniejącego programu lekowego.

W ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (4 804 tygodnie; śmiertelność pacjentów w wieku 18 lat w punkcie początkowym przekracza 99,99% w rozpatrywanym horyzoncie czasowym).

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny stworzony na potrzeby niniejszej oceny ekonomicznej przy uwzględnieniu założeń i metod opublikowanych analiz ekonomicznych uwzględniających QALY jako miarę efektów zdrowotnych [70]-[72], [73], [74], [93]-[95] oraz przy uwzględnieniu kryteriów stosowania leczenia biologicznego łuszczycy w warunkach polskich [37], [64]. Wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych. W modelu uwzględniono w pierwszej kolejności dane dotyczące pacjentów z analizowanej populacji leczonych w warunkach polskich; w przypadku braku takich danych uwzględniono informacje z badań klinicznych dla infliksymabu, a jeżeli dane z badań klinicznych nie były wystarczające uwzględniono opublikowane dane dotyczące praktyki klinicznej z innych krajów lub opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-efektywności z QALY jako podstawową miarą efektu zdrowotnego. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności, ponieważ w ramach Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad niektórymi technologiami aktualnie refundowanymi i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] – przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3], ale wyłącznie w odniesieniu do ustekinumabu i adalimumabu (w ramach Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższość infliksymabu nad etanerceptem – opcjonalną technologią refundowaną, wiążącą się z najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (niepewność

strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI ANALIZY

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Zestawienie kosztu leków biologicznych w maksymalnym okresie ich podawania w programie lekowym, przy pominięciu potencjalnych różnic w efektach i wynikającej z nich różnej długości terapii u poszczególnych pacjentów oraz przy uwzględnieniu urzędowych cen porównywanych leków wykazało, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego wiąże się z:

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

W ramach analizy wrażliwości zaobserwowano stabilność ww. wniosków.

Brak dyskontowania kosztów nie wpłynął istotnie na wyniki analizy minimalizacji kosztów leczenia biologicznego łuszczycy.

Stosowanie wnioskowanej technologii okazało się tańsze od stosowania wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych również przy uwzględnieniu realnych kosztów jednostkowych porównywanych leków (dane z okresu sty-wrz 2014 roku).

W przypadku uwzględnienia realnych kosztów jednostkowych, produkt Remsima® w proponowanym programie lekowym okazał

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

Wyniki analizy kosztów-efektywności

Wyniki analizy kosztów-efektywności świadczą, że w horyzoncie trwania życia stosowanie produktu leczniczego Remsima® wiąże się z dłuższym okresem trwania redukcji wejściowej wartości PASI o co najmniej 90% w odniesieniu do wszystkich technologii opcjonalnych (ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu).

- [redacted]
- [redacted] w przypadku czasu trwania redukcji wejściowej wartości PASI o co najmniej 75% i liczby lat życia skorygowanych o jakość.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się [redacted]

- [redacted]

Stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu jej finansowania wiązało się z: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności świadczy, że wnioskowana technologia będzie się cechowała [REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Remsima®:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Przeprowadzono 66 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości, z czego zmianę wnioskowania zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej zaobserwowano w ramach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki analizy kosztów-efektywności mają założenia dotyczące: horyzontu czasowego, momentu oceny skuteczności i okresu maksymalnego podawania leku w programie, założeń dotyczących wag użyteczności, dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i braku lub utraty odpowiedzi na leczenie (skuteczność kliniczna i

bezpieczeństwo) oraz kosztu porównywanych leków (wysokość kosztu jednostkowego, schemat dawkowania etanerceptu i masa ciała pacjenta).

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Ustalono, że przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE, WNIOSKI I OGRANICZENIA

W ramach analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych wykazano, że przy założeniu takich samych efektów klinicznych porównywanych interwencji i takiego samego okresu aktywnego leczenia z ich wykorzystaniem, stosowanie produktu leczniczego Remsima® jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych, w tym również stosowania infliksymabu w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490

[REDACTED]

W ramach analizy kosztów-efektywności wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w odniesieniu do stosowania:

[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-efektywności, przeciwnie do wyników analizy minimalizacji kosztów świadczyły, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED] w odniesieniu do stosowania etanerceptu, z ICER wynoszącym [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość [REDACTED]

[REDACTED]

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim brak w pełni wiarygodnych informacji na temat:

- długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do kilku lat) i badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi;
- efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia biologicznego, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego);
- zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą (BSA>10%, DLQI>10 i PASI>10), nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia łuszczycy i spełniających wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego [37], [40], [64] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni, zgodnie z propozycją programu lekowego [37], [40], [64] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymabu w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) łączonego ze świadczeniem 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) oraz stosowaniem innych leków biologicznych dostępnych w Polsce dla pacjenta z łuszczycą w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (ustekinumab, adalimumab, etanercept) [37], [40] **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano

efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: prawdopodobieństwo redukcji wyjściowej wartości wskaźnika PASI o $\geq 90\%$, $\geq 75\%$ i $\geq 50\%$ oraz ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych (O),

- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER; ang. *cost-effectiveness ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami; ograniczenia związane z dowodem bezpośrednim przewagi infliksymbabu nad etanerceptem – wyłącznie streszczenie konferencyjne raportujące wyniki randomizowanego badania klinicznego) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu leków biologicznych w maksymalnym okresie ich podawania z różnicą w kosztach leków oraz ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jako podstawowymi punktami końcowymi (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o rozszerzeniu zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją, umożliwiające stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima® w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

Proponowany sposób refundacji obejmuje stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymbabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64].

Założono, że produkt leczniczy Remsima[®] w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]). Założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii lekowej.

Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Remsima[®] jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”,
- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”,
- B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”,
- B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”,
- B.55. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [37].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [199].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Remsima[®] (infliksymab) wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [65], opisem proponowanego programu lekowego [64] oraz

zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [41].

Uwzględniono podawanie infliksymabu w dawce 5 mg na kg masy ciała pacjenta, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni [64].

Każde opakowanie ocenianego produktu zawiera 100 mg substancji czynnej. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiolki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie infliksymabu do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z proponowanego programu lekowego.

Długość terapii w programie „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64] określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych);
- braku odpowiedzi na leczenie (leczenie jest kontynuowane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdza się odpowiedź na zastosowane leczenie);
- wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie;
- wystąpienia remisji choroby (zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych część pacjentów odpowiadających na leczenie nie wymaga dalszego podawania leków biologicznych poza okres indukcji);
- zakończenia maksymalnego okresu terapii, zdefiniowanego w projekcie programu lekowego.

Wszystkie wymienione wyżej aspekty zostały uwzględnione w opracowaniu (szczegóły w Tabeli 1.). Mając na uwadze brak dostępnych informacji na temat indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów (tylko dane zagregowane) w opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność infliksymabu, wyniki opublikowanych badań obserwacyjnych dla leków biologicznych, wyniki faz otwartych badań klinicznych i opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Centrum HTA przy ocenie zakresu występowania poszczególnych

aspektów związanych z kontynuacją leczenia infliksymabem w ramach proponowanego programu lekowego (szczegóły w rozdziałach: 3.5. i 3.6.).

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], [40], [64] w opracowaniu uwzględniono również możliwość ponownego zastosowania leczenia biologicznego (ponowne włączenie pacjenta do programu), ale wyłącznie wśród pacjentów, u których po skutecznym i tolerowanym leczeniu wystąpił nawrót choroby (por. rozdział 3.5.).

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schematy opcjonalne uwzględniono:

- stosowanie infliksymabu (Remsima[®], Inflectra[®], Remicade[®]) w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) wśród pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI, DLQI, BSA >10);
- stosowanie leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej definiowaną jako: PASI>18, DLQI, BSA >10 (stosowanie ustekinumabu, Stelara[®]; adalimumabu, Humira[®]; oraz etanerceptu, Enbrel[®], który do 1. lutego 2015 roku również może być stosowany w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 wśród pacjentów z umiarkowaną łuszczycą) [37], [198].

Wybór komparatorów uzasadniono przede wszystkim:

- dostępnością dowodów naukowych umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych (w ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono randomizowane badania kliniczne, które umożliwiły porównanie pośrednie skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych w ramach meta-analizy sieciowej/adiustowanego porównania pośredniego),
- aktualnym wykorzystaniem wskazanych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu [37], [143], [144];
- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania leków biologicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji [40].

W opracowaniu pominięto schemat terapeutyczny, który może być częściowo zastępowany w polskiej praktyce klinicznej – nie uwzględniono kolejnych prób leczenia standardowego (np. PUVA, cyklosporyna, metotreksat) wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej.

W Analizie problemu decyzyjnego [40] ustalono, że przy założeniu niższej dostępności leczenia infliksymbabem w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, realizacja programu lekowego na proponowanych zasadach [64], może być związana

Niemniej jednak na uwagę zasługują następujące aspekty:

- brak danych klinicznych umożliwiających ocenę efektu terapeutycznego kolejnych prób leczenia standardowego po niepowodzeniu poprzednich [41] i na tej podstawie brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania;
- zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] nie jest konieczne przedstawienie wszystkich możliwych komparatorów w analizie ekonomicznej – analizując wszystkie zapisy rozporządzenia należy uznać, że w Analizie ekonomicznej powinien być uwzględniony co najmniej ten schemat o najniższym CER przy założeniu braku badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi; co więcej kolejne próby leczenia standardowego trudno zaliczyć do opcjonalnej technologii refundowanej wśród pacjentów po nieskutecznym leczeniu standardowym (rozbieżność wynika z różnic pomiędzy praktyką kliniczną a wytycznymi/standardami postępowania terapeutycznego – przy ograniczonym dostępie do leków biologicznych lekarz jest zmuszony proponować jedynie kolejne próby leczenia standardowego, co można zakwalifikować raczej do niewłaściwej praktyki lekarskiej niż opcjonalnej technologii refundowanej);
- brak uwzględnienia takiego komparatora w ramach oceny pozostałych leków biologicznych stosowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą pomimo wykazania wzrostu dostępności leków biologicznych w przypadku realizacji programu dla tych leków (tylko analiza ekonomiczna dla etanerceptu uwzględnia „standardowe leczenie” ale ze względu na wnioskowane wskazanie obejmujące dzieci i młodzież, u których niemożliwe było stosowanie leków biologicznych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) [110], [111], [197];
- informacje od ekspertów klinicznych świadczące, że stosowanie leku biologicznego może ograniczyć ale na pewno nie wyprze standardowego leczenia (opinie przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla Stelara® [197] oraz opinie ekspertów ankietowanych przez Centrum HTA w ramach drugiej części badania ankietowego wskazujące wykorzystanie standardowej terapii zarówno u części pacjentów w trakcie leczenia biologicznego jak i u części pacjentów po zakończeniu skutecznego leczenia).

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.47. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37].

Uwzględnione dawkowanie oraz newralgiczne założenia dotyczące długości stosowania porównywanych interwencji (wnioskowanej technologii opisanej w rozdziale 2.2. oraz technologii opcjonalnych) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [64]-[68].

Produkt	Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Moment podawania (tydzień)		Moment 1. oceny skuteczności leczenia*
Remsima[®], Inflectra[®], Remicade[®]	Infliksymab	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6., 14. i następnie co 8 tyg.		14. tydzień ± 7 dni
Stelara[®]	Ustekinumab	45 mg (≤100 kg m.c.) lub 90 mg (>100 kg m.c.)	0., 2., 14., 26. i następnie co 12 tyg.		28. tydzień ± 7 dni
Humira[®]	Adalimumab	80 mg (1. podanie) i 40 mg (kolejne podania)	0., 1., 3., 5. i następnie co 2 tyg.		16. tydzień ± 7 dni
Enbrel[®]	Etanercept	50 lub 100 mg na tydzień**	Jedno- lub dwukrotnie na tydzień		12. tydzień ± 7 dni

m.c. masy ciała;

* w opracowaniu założono wykluczenie pacjentów nieodpowiadających w cyklu 4-tygodniowym zawierającym wskazany tydzień oceny skuteczności; założono, że w kolejnych cyklach możliwa jest tylko wtórna utrata odpowiedzi na leczenie; por. rozdział 3.5.;

** dostępne są trzy schematy podawania etanerceptu: 1) 50 mg raz w tygodniu przez cały okres leczenia; 2) 50 mg dwa razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni leczenia i 25 mg dwa razy w tygodniu przez kolejne 12 tygodni; 3) 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały okres leczenia.

W ramach niniejszego opracowania odsetek wykorzystania poszczególnych schematów dawkowania etanerceptu określono na podstawie wyników badania obserwacyjnego 85 pacjentów z Włoch [85].

Uwzględnione dane zostały częściowo potwierdzone przez niektórych ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania ankietowego (tabela poniżej).

Tabela 2. Dawkowanie etanerceptu uwzględnione w opracowaniu.

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

W ramach analizy podstawowej uwzględniono opublikowane informacje [85]; średnie wykorzystanie poszczególnych schematów dawkowania etanerceptu określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych uwzględniono w analizie wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości oceniono również wyniki przy uwzględnieniu tylko jednego z rozpatrywanych schematów dawkowania etanerceptu.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości:

- uwzględniono 28. tydzień jako moment 1. oceny skuteczności klinicznej stosowania adalimumabu (oceny dokonywane w 16. i 28. tygodniu są równoważne w opisie programu lekowego dla adalimumabu [37]);
- uwzględniono maksymalną długość podawania infliksymabu w programie na poziomie takim samym jak w przypadku adalimumabu i ustekinumabu (48 tygodni) w celu sprawdzenia czy krótsza jednorazowa ekspozycja na infliksymab wpłynie istotnie na wyniki i koszty realizacji programu lekowego.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne kryteria zaprzestania leczenia z wykorzystaniem opcjonalnych technologii jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.3.).

Na uwagę zasługuje, że w analizie [REDACTED]

Pomiędzy pierwszą (przedstawioną w Analizie problemu decyzyjnego [40]) i drugą częścią (rozdział 12.1.) badania kwestionariuszowego ekspertom klinicznym zadano pytania dotyczące odsetka pacjentów, u których leki biologiczne stosowane są dłużej niż zdefiniowano w programie.

Eksperti jednogłośnie wskazali, że praktycznie nie jest to obserwowane w praktyce klinicznej (por. rozdział 12.1.), o czym również świadczą opinie Zespołu Koordynującego przedstawione w dostępnych protokołach [114].

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Remsima® [65].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku wśród pacjentów z łuszczycą obejmuje: „leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA)” [65].

W ramach proponowanego przez Wnioskodawcę sposobu finansowania wnioskowanej technologii populacja docelowa będzie obejmowała dorosłych pacjentów ze ściśle zdefiniowanymi kryteriami stopnia zaawansowania łuszczycy plackowatej (PASI, DLQI i BSA >10) oraz liczbą schematów standardowego leczenia ogólnego wobec których należy wykazać obecność przeciwwskazań, nietolerancję lub brak skuteczności (co najmniej dwa schematy) [40], [64].

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na rozbieżności w definicji umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (nie wszystkie badania kliniczne definiowały postać łuszczycy przy uwzględnieniu PASI, DLQI i BSA) jak i również brak pełnej zgodności z proponowanym programem lekowym w zakresie kryteriów niepowodzenia klasycznych terapii ogólnych.

W opracowaniu uwzględniono wyniki zdrowotne określone w ramach badań klinicznych i badań obserwacyjnych pacjentów o charakterze najbardziej zbliżonym do pacjentów z populacji docelowej.

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [199].

Przy braku wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów w momencie inicjalizacji leczenia biologicznego łuszczycy w warunkach polskich, w ramach analizy wiek, odsetek kobiet i masę

ciała w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem porównywanych opcji ustalono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych dla infliksymabu zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41].

Na podstawie agregacji charakterystyk grup pacjentów stosujących infliksymab w badaniach [75], [76], [80], [84] (grupy o charakterystyce zgodnej z charakterystyką grup kontrolnych tych badań) ustalono, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Agregacja wyników badań klinicznych dla infliksymabu [75], [76], [79]-[82] pozwoliła określić wyjściowy wiek pacjenta na poziomie 43,44 lat (95% CI: 32,57 do 54,32); agregacja charakterystyki pacjentów włączonych do badań [75]- [82], [84] pozwoliła określić odsetek kobiet na poziomie 32,5% (95% CI: 30,1% do 34,9%).

W części 4. arkusza „Listy” skoroszytu zawierającego model decyzyjny (wiersze od 57. do 81.) znajdują się wyekstrahowane informacje z poszczególnych badań oraz metoda kalkulacji wyników przedstawionych powyżej.

W opracowaniu uwzględniono wartości zbliżone do charakterystyk pacjentów włączonych do innych analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (por. przede wszystkim informacje uzyskane w ramach agregacji wyników badań dla ustekinumabu [70] oraz założenia innych analiz ekonomicznych przedstawionych w rozdziale 6.2.).

Uwzględniona charakterystyka pacjentów została również potwierdzona przez opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.). Opinie ekspertów zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne.

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

W ramach analizy wrażliwości średnią masę ciała, wyjściowy wiek pacjentów oraz odsetek kobiet wśród pacjentów leczonych biologicznie testowano w zakresie 95% obustronnego przedziału ufności. Zmiana masy ciała w zdefiniowanym przedziale (od 63,8 do 110,2 kg) przy niezmięnionej wartości SD wpływała również na odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg – testowano zmianę tego odsetka od 3,9% dla masy ciała na poziomie dolnej granicy 95% CI do 69,1% przy uwzględnieniu masy ciała na poziomie górnej granicy 95% CI.

Testowane w analizie wartości charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji zawierają odpowiedzi wszystkich ekspertów.

Mając na uwadze dostępność danych klinicznych dotyczących zarówno pacjentów z umiarkowaną jak i ciężką postacią łuszczycy plackowatej [41], w ramach niniejszego opracowania; przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem pełnej populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Z uwagi na brak danych dotyczących wartości parametrów modelowania dotyczących [REDACTED]

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Nie istnieje lek pozwalający pacjentowi z łuszczycą uzyskać pełne wyleczenie. Dostępne opcje terapeutyczne spowalniają progresję choroby i zmniejszają zakres dolegliwości doznawanych przez pacjenta, przez co wpływają na poprawę jakości życia [40].

W ramach analizy wykorzystano model ekonomiczny zaprojektowany z zamiarem uchwycenia wszystkich możliwych efektów klinicznych zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

- dostępność dla wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych (punkt końcowy musiał być raportowany w badaniach klinicznych dla wszystkich uwzględnionych interwencji);
- przełożenie na warunki praktyki klinicznej (punkt końcowy musiał być uwzględniony pośrednio lub bezpośrednio w ramach proponowanego programu lekowego [64]);
- korelacja z istotnymi punktami końcowymi analizy ekonomicznej (punkt końcowy musiał być skorelowany z kosztem i/albo QALY, tj. korelacja danego punktu końcowego z istotnym kosztem z analizowanej perspektywy ekonomicznej, jakością życia lub śmiertelnością musiała zostać udowodniona).

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie infliksymabu może wiązać się z wyższą skutecznością kliniczną oraz wyższym ryzykiem zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych w odniesieniu do pozostałych opcji terapeutycznych (etanercept, adalimumab i ustekinumab).

Przewaga kliniczna infliksymabu nad pozostałymi lekami biologicznymi dostępnymi dla pacjenta z łuszczycą w Polsce została wykazana na podstawie wyników adiustowanego porównania pośredniego i wyników opublikowanych meta-analiz sieciowych [41]. Niemniej jednak odnaleziono informacje na temat wyników randomizowanego badania klinicznego świadczącego o wyższej skuteczności infliksymabu w odniesieniu do etanerceptu [83].

Wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczyły leku oryginalnego infliksymabu (Remicade®), niemniej jednak należy uznać, że odzwierciedlają również skuteczność leków biopodobnych infliksymabu. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego wydaje się wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii o numerze AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 (www.aotm.gov.pl).

W zaakceptowanym przez Ministerstwo Zdrowia projekcie programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [40], [64] oraz istniejącym programie wielolekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37], przy ocenie efektów klinicznych wykorzystywany jest przede wszystkim wskaźnik PASI oraz wskaźnik oceny jakości życia DLQI wśród pacjentów z redukcją wyjściowej wartości PASI z zakresu od 50% do 75%.

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.3.) ustalono, że dostępne są informacje pozwalające skorelować zarówno DLQI i PASI, ale również względny stopień redukcji wyjściowej wartości PASI z wagami użyteczności mogącymi posłużyć do kalkulacji QALY.

Ponieważ zaprzestanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych stanowi kryterium przerwania terapii w proponowanym programie i bezpośrednio wpływa na wysokość kosztu leku biologicznego punkt ten został uwzględniony w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

Nie uwzględniono ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ze względu na:

- wyniki przeprowadzonej Analizy klinicznej, które wskazują na porównywalne ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych zarówno wśród pacjentów stosujących analizowane leki biologiczne jak i wśród pacjentów z grup kontrolnych (placebo);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – ocena dodatkowego kosztu leczenia działań niepożądanych.

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

Na podstawie przytoczonych argumentów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych:

- odsetek pacjentów, u których występuje redukcja wyjściowej wartości PASI o co najmniej: 50%, 75% lub 90% oraz
- odsetek pacjentów przerywających leczenie biologiczne z powodu występowania nieakceptowanych działań niepożądanych (stałe wykluczenie z terapii; nie uwzględniono tymczasowego odstawienia leku).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami;
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego);
- uwzględnione efekty związane są z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.) i/albo mają potencjalny wpływ na jakość życia (por. rozdział 3.6.3.).

W ramach opracowania pominięto wpływ stosowania leków biologicznych na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (ostre zespoły wieńcowe, udary, niewydolność serca) lub zgonu z ich powodu. Dostępne są informacje sugerujące wpływ leczenia łuszczycy na występowanie tych zdarzeń (por. m.in. [179]), niemniej jednak brakuje bezpośrednich dowodów stwierdzających wpływ zastosowania leków biologicznych na ryzyko występowania tych zdarzeń.

Tym samym uwzględniono efekt porównywanych technologii obejmujący wyłącznie poprawę jakości życia przy niezmienionej długości życia pacjentów z analizowanej populacji.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny stworzony na potrzeby niniejszej oceny ekonomicznej przy uwzględnieniu założeń i metod opublikowanych analiz ekonomicznych uwzględniających QALY jako miarę efektów zdrowotnych [70]-[72], [73], [74], [93]-[95] oraz przy uwzględnieniu kryteriów stosowania leczenia biologicznego łuszczycy w warunkach polskich [37], [64].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [56].

W ramach niniejszego opracowania przy uwzględnieniu agregacji danych pochodzących z różnych badań klinicznych wykorzystano następujące metody statystyczne:

- agregację charakterystyk pacjentów dokonaną z wykorzystaniem założeń dotyczących szeregu prób pochodzących z tej samej populacji (założenia agregacji prezentowane w Handbook Cochrane'a, <http://handbook.cochrane.org/> rozwiniętą do uwzględnienia więcej niż dwóch grup; agregację przeprowadzono dla aspektów wymagających odchylenia standardowego próby lub populacji powstałej w ramach agregacji prób włączonych do badań klinicznych; meta-analiza dostarcza wyłącznie zakresu niepewności dla wartości średniej przy pominięciu informacji na temat rozrzutu charakterystyki w próbie);
- meta-analizy proporcji i meta-analizy wskaźników występowania (ang. *rates*) z wykorzystaniem metod stabilizujących wariancję (odpowiednio: transformacji arcsin i transformacji pierwiastkowej) zgodnie z wynikami opracowania [35],
- oceny średniej ważonej liczbą pacjentów wartości parametrów innych niż proporcje z wykorzystaniem metody opisanej w [56],
- modelu meta-analizy efektów losowych dla względnych parametrów oceny skuteczności klinicznej lub ryzyka dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych (RR, OR, RD) przy istotnej heterogenności danych (wynik testu Q Cochrane'a $p < 0,1$);
- metody Peto (OR) i metody Mantel-Haenszel (RR, OR, RD) w ramach meta-analizy względnych parametrów skuteczności z preferencją pierwszej metody w przypadku zerowych wartości w jednej z grup (zdarzenie u wszystkich lub brak zdarzenia w grupie – aspekt wykorzystany w przypadku ryzyka rezygnacji z powodu działań niepożądanych).

W przypadku meta-analiz przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania uwzględniono takie same założenia (takie same względne parametry efektywności i takie same metody ich kalkulacji) dla wszystkich porównań mając na uwadze zbieżność zastosowanych metod (np. jeżeli dla porównania infliksymabu z ustekinumabem wykazano heterogenność uwzględniono model efektów losowych również dla pozostałych porównań; jeżeli dla jednego porównania przeprowadzono estymację OR również dla pozostałych dokonano obliczeń tego parametru).

W opracowaniu, w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 3.6.1.), przeprowadzono również agregację wyników porównania pośredniego i bezpośredniego skuteczności klinicznej infliksymabu i etanerceptu z wykorzystaniem metody zaproponowanej w [96] i wykorzystanej m.in. w [97] (szczegóły w arkuszu „Meta-analiza” modelu decyzyjnego).

Opisane powyżej meta-analizy i porównania pośrednie parametrów określających względną skuteczność porównywanych interwencji zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości. W analizie podstawowej uwzględniono opublikowane wyniki meta-analizy sieciowej ze względu na jej wyższą wiarygodność wynikającą z korelacji wszystkich poziomów redukcji PASI i adiustacji względem istotnych różnic w wynikach grup kontrolnych dla poszczególnych leków biologicznych (szczegóły w rozdziale 3.6.1.).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia łuszczycy w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Nie odnaleziono informacji stwierdzających wpływ łuszczycy na absentyzm czy prezenteizm pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich, a także brak informacji na temat wpływu stosowania leków biologicznych na aktywność zawodową Polaków z łuszczycą.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu, lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, ciąży; por. rozdział 2.2.3.).

Zgodnie z projektem programu lekowego dla infliksymabu [64] oraz opisem programu dla pozostałych leków [37], inicjacja leczenia biologicznego łuszczycy może wystąpić kilkakrotnie w życiu pacjenta.

Ponowne włączenie do programu wymaga stwierdzenia nawrotu choroby [37], [64].

Ze względu na różną długość maksymalnego okresu jednorazowej terapii w programie, różnego momentu oceny skuteczności leczenia, a także różnego ryzyka odpowiedzi na leczenie i różnego ryzyka zaprzestania kontynuacji leczenia z powodu występowania nieakceptowanych działań niepożądanych, horyzont czasowy, w którym manifestują się wszystkie różnice pomiędzy stosowaniem porównywanych leków w leczeniu łuszczycy plackowatej obejmuje okres do zakończenia manifestacji efektów zdrowotnych obserwowanych po zakończeniu ostatniego kursu terapii w programie w trakcie życia pacjenta. Oznacza to, że jeżeli w życiu danego pacjenta możliwe jest włączenie do programu lekowego n razy ($n \in \mathbb{N}$), horyzont czasowy obejmować powinien okres od inicjalizacji pierwszego kursu terapii (od pierwszego włączenia do programu lekowego) do zakończenia okresu manifestacji efektów zdrowotnych n -tego kursu terapii w programie.

Nie są dostępne informacje pozwalające określić długość ww. horyzontu czasowego. W ramach analiz ekonomicznych uwzględniających QALY jako miarę efektu zdrowotnego oraz uwzględniających ciągłe, nieprzerwane podawanie leków biologicznych w analizowanym wskazaniu ustalono, że średni okres stosowania leków biologicznych w analizowanym wskazaniu wynosi w przybliżeniu 5 lub 10 lat (obliczenia zakładające stałe, około 20% lub prawie 40% roczne ryzyko rezygnacji z leczenia niezależnie od powodu) [70]-[72], [93]-[95].

W przypadku uwzględnienia „przerywanego” schematu podawania leków biologicznych jaki jest obserwowany w praktyce klinicznej w Polsce [37], [64], średni okres leczenia może ulec istotnemu przedłużeniu i to nie tylko w wyniku dodania interwałów pomiędzy kolejnymi terapiami pacjenta w programie do sumy kolejnych okresów stosowania leków, ale również ze względu na niższą ekspozycję na lek, która może sprzyjać zmniejszeniu ryzyka dyskontynuacji leczenia oraz ryzyka wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie (np. przyjmując, że ilość przeciwciał neutralizujących działanie analizowanych leków wzrasta ze wzrostem ekspozycji na lek, co stwierdzono w ramach niektórych obserwacji [195], obserwowane będzie mniejsze ryzyko braku odpowiedzi przy uwzględnieniu przerw pomiędzy kolejnymi kursami leczenia biologicznego).

Dostępne informacje kliniczne dla infliksymabu dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji z reguły do zakończenia kilkuletnich okresów obserwacji (szczegółowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków raportowane są dla okresów z reguły nieprzekraczających 66 tygodni) [41].

Nie są również dostępne bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające wpływ stosowania leków biologicznych na długość życia pacjenta z łuszczycą plackowatą.

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy kosztów-efektywności ustalono na 1201 cykli 4-tygodniowych (maksymalny horyzont czasowy dostępny w modelu ekonomicznym, w ramach którego umiera co najmniej 99,99% pacjentów obserwowanych od momentu ukończenia 18. roku życia).

[REDAKTOWANE] 5 lat i 10 lat (średni okres nieprzerwanego stosowania leków biologicznych określony przy uwzględnieniu dostępnych danych na temat ryzyka zaprzestania kontynuacji stosowania leków biologicznych [70]-[72], [93]-[95]).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych zaprojektowanej w celu porównania wnioskowanej technologii stosowanej w proponowanym programie lekowym oraz infliksymabu dostępnego w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, a także oceny wyników porównania wnioskowanej technologii z innymi lekami biologicznymi przy uwzględnieniu maksymalnego okresu stosowania analizowanych leków i przy pominięciu ewentualnych różnic w efektach zdrowotnych, horyzont czasowy został określony na poziomie długości aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych (z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu). [REDAKTOWANE]

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na różnice w długości trwania życia skorygowanego o jakość – uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne (poziom redukcji wyjściowej wartości PASI) mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.3.) oraz długość stosowania leków biologicznych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (iloraz kosztu całkowitego i liczby QALY w danej grupie), ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad niektórymi technologiami aktualnie refundowanymi (ustekinumab, adalimumab) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że odnaleziono wyniki randomizowanego badania klinicznego (na razie dostępnego jedynie w formie streszczenia konferencyjnego) wykazującego wyższą skuteczność infliksymabu w odniesieniu do stosowania etanerceptu [83]. Na tej podstawie uznano, że przynajmniej w odniesieniu do etanerceptu (opcjonalnej technologii o najniższym współczynniku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne, a także akceptowalne oszczędności towarzyszące utracie efektu klinicznego) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie [REDACTED]

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności dla wszystkich porównywanych interwencji (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 rozporządzenia [3]),

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICER; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od współczynnika kosztów-efektywności określonego dla opcjonalnych technologii refundowanych – ustekinumabu i adalimumabu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [3]).

W celu zaprezentowania wszystkich możliwych efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji przedstawiono także: lata życia, lata życia z redukcją wyjściowej wartości PASI o co najmniej 75% oraz lata życia z redukcją wyjściowej wartości PASI o co najmniej 90%.

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu przy wyższej skuteczności ocenianej technologii oraz wartością ICUR wyższą od progu przy niższej skuteczności ocenianej technologii [22] (por. rozdział 12.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (5000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana technologia cechuje się niższym współczynnikiem kosztów-efektywności (CER) z wybranej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do danego komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) w odniesieniu do komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Analizę kosztów-efektywności zdefiniowaną powyżej przeprowadzono dla porównania stosowania Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego ze stosowaniem ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu w ramach istniejącego programu lekowego.

W celu porównania stosowania Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego ze stosowaniem infliksymabu (niezależnie od produktu leczniczego) w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 (aktualny sposób finansowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji [40]) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z kosztem leku jako jedyną kategorią kosztu różniącego porównywane sposoby refundacji infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności uwarunkowanego przede wszystkim brakiem w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce (w tym przede wszystkim braku informacji na temat długości manifestacji efektów zdrowotnych po zakończeniu leczenia w programie i ryzyka nawrotu choroby), w ramach analizy minimalizacji kosztów zestawiono również koszt infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu stosowanych w maksymalnym okresie aktywnego leczenia pacjentów z analizowanej populacji

W ramach analizy minimalizacji kosztów, ze względu na ograniczenia zidentyfikowanych dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną infliksymabu nad pozostałymi lekami biologicznymi (dowody pośrednie pod postacią: wyników adjustowanego porównania pośredniego lub wyników opublikowanych meta-analiz sieciowych oraz brak pełnego opisu metod i wyników badania

bezpośrednio porównującego infliksymbab z etanerceptem [41]) założono kontynuację leczenia uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (maksymalny koszt leków biologicznych). W ramach tego zestawienia uwzględniono jedynie koszt leków biologicznych jako koszt różniący.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zaprezentowano pod postacią: kosztu całkowitego leków biologicznych, różnicy w koszcie leków z danej perspektywy ekonomicznej oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny liczby podań danego leku w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych leku i oceny sumarycznych kosztów całkowitych leków biologicznych.

W analizie założono ciągle, nieprzerwane podawanie infliksymbabu

[REDACTED]

W ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),

- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji i ocena wyników zdrowotnych podawania leków biologicznych zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce (ocena efektów i zużycia zasobów medycznych schematu „przerywanego” leczenia),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- pośrednie porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych przy uwzględnieniu wyników użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu określenia ICER i porównania CER – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny stworzony na potrzeby niniejszej oceny ekonomicznej przy uwzględnieniu założeń i metod opublikowanych analiz ekonomicznych uwzględniających QALY jako miarę efektów zdrowotnych [70]-[72], [73], [74], [93]-[95] oraz przy uwzględnieniu kryteriów kontynuacji i ponownego zastosowania leku biologicznego w warunkach polskich [37], [64].

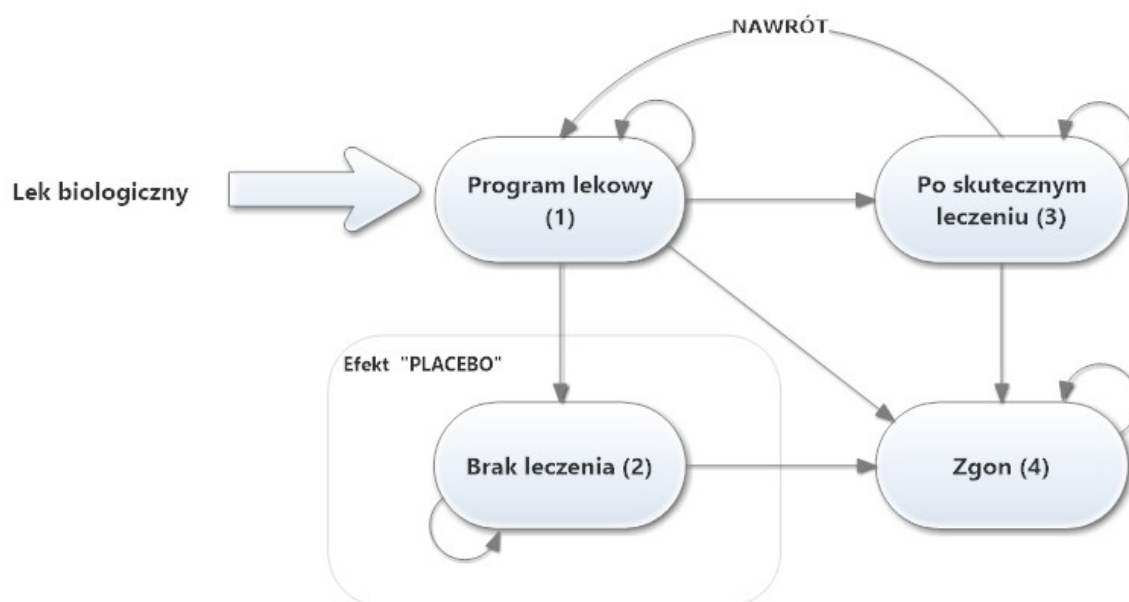
W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań dla infliksymabu) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania. W przypadku braku danych spełniających ww. kryteria uwzględniono informacje uzyskane od 4 ekspertów klinicznych z Polski w ramach drugiej części badania kwestionariuszowego opisanego w rozdziale 12.1. Modelowany przebieg leczenia w praktyce klinicznej poddany był ocenie przez ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Wyniki walidacji zamieszczono w rozdziale 3.5.3.

W przypadku wykorzystania danych dotyczących innych warunków niż polskie, podjęto próbę oceny konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonego modelowania; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt klinicznych porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Na Rysunek 1. przedstawiono ogólną strukturę modelu decyzyjnego. Uwzględniono 4 główne stany: „Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia” i „Zgon”.



Rysunek 1. Ogólna struktura modelu decyzyjnego.

Każdy ze stanów „Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia” został podzielony w oparciu o stopień redukcji wejściowej wartości PASI, tj. uwzględniono następujące stany: redukcja PASI $\geq 90\%$, $90\% >$ redukcja PASI $\geq 75\%$, $75\% >$ redukcja PASI $\geq 50\%$ i redukcja PASI $< 50\%$.

Dodatkowo stan „Program lekowy” podzielono na 24 stany pozwalające nadzorować czas jaki upłynął od inicjalizacji leczenia w programie (np. stan „Program lekowy – 6 cykl” obejmował pacjentów leczonych w programie w 6. 4-tygodniowym cyklu leczenia).

Stan „Po skutecznym leczeniu” podzielono także na 6 stanów umożliwiających nadzorowanie czasu jaki upłynął od zakończenia skutecznego leczenia w programie lekowym (np. stan „Po zakończeniu skutecznego leczenia – 3. cykl” obejmował pacjentów odpowiadających na leczenie biologiczne w 3. 4-tygodniowym cyklu od momentu zakończenia terapii w programie).

Pełny model Markowa uwzględniający podawanie leku biologicznego przez maksymalnie 96 tygodni w trakcie jednego kursu w programie składa się ze 123 stanów. Pacjent wprowadzany jest do modelu poprzez pierwszy stan należący do grona stanów „Program lekowy” nazwany „Nawrót”. Jest to stan, który uwzględnia również pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpił nawrót choroby i możliwość ponownego włączenia do programu lekowego (przejście ze stanów „Po skutecznym leczeniu”).

Po włączeniu pacjenta do programu, od 2. cyklu 4-tygodniowego założono pojawienie się pierwszych efektów zastosowania leków biologicznych – od 2. cyklu modelowano stopień redukcji wejściowej wartości PASI z podziałem na kategorie: $\geq 90\%$, między 75% a 90% , między 50% a 75% oraz poniżej 50% . Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia założono brak dodatkowych efektów zdrowotnych zastosowania leków biologicznych.

Założono stosowanie leków biologicznych wśród wszystkich pacjentów do momentu pierwszej oceny skuteczności (ustekinumab – 28 tydzień; adalimumab – 16 tydzień; infliksymab – 14 tydzień; etanercept – 12 tydzień; por. Tabela 1.).

Po zakończonej ocenie skuteczności wyłączano z leczenia wszystkich pacjentów z redukcją PASI poniżej 50% oraz część pacjentów z redukcją PASI między 50% a 75% (odsetek pacjentów ze spadkiem DLQI o co najmniej 5 punktów określono na podstawie opublikowanych informacji oraz opinii ekspertów klinicznych; por. rozdział 3.5.2.1.).

Założono, że część pacjentów z redukcją PASI z zakresu od 75% do 90% oraz pacjentów z redukcją PASI $\geq 90\%$ (por. rozdział 3.5.2.2.) wyłączanych jest z programu ze względu na sukces terapeutyczny (remisja).

Tym samym założono kontynuowanie leczenia do końca maksymalnego okresu leczenia w programie przez większość odpowiadających pacjentów z wykluczeniem tylko tych, u których wystąpiła utrata odpowiedzi. Ryzyko wtórnej utraty odpowiedzi w cyklu 28-dniowym określono na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych dla infliksymabu; założono, że jest takie samo dla wszystkich leków biologicznych (por. rozdział 3.5.2.3.).

Założono, że po utracie odpowiedzi na leczenie pacjent jeszcze przez jeden cykl odbywa terapię w programie (okres od utraty odpowiedzi do jej potwierdzenia i podjęcia decyzji o wykluczeniu z programu).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie wyników meta-analizy sieciowej. Uwzględniono różnice w prawdopodobieństwie osiągnięcia poszczególnych stanów redukcji PASI pomiędzy analizowanymi lekami (prawdopodobieństwa malały w kolejności: infliksymab, ustekinumab, adalimumab i etanercept; por. rozdział 3.6.1.).

Niezależnie od odpowiedzi modelowano również zaprzestanie leczenia w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko zaprzestania leczenia w każdym cyklu ustalono na podstawie wyników porównań pośrednich przedstawionych w Analizie klinicznej (por. rozdział 3.6.2.). Założono tym samym wyższą skuteczność infliksymabu (wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej redukcji PASI i odpowiedzi) wśród pacjentów kontynuujących terapię, ale przy wyższym ryzyku zaprzestania leczenia (krótszym przeżyciu na terapii).

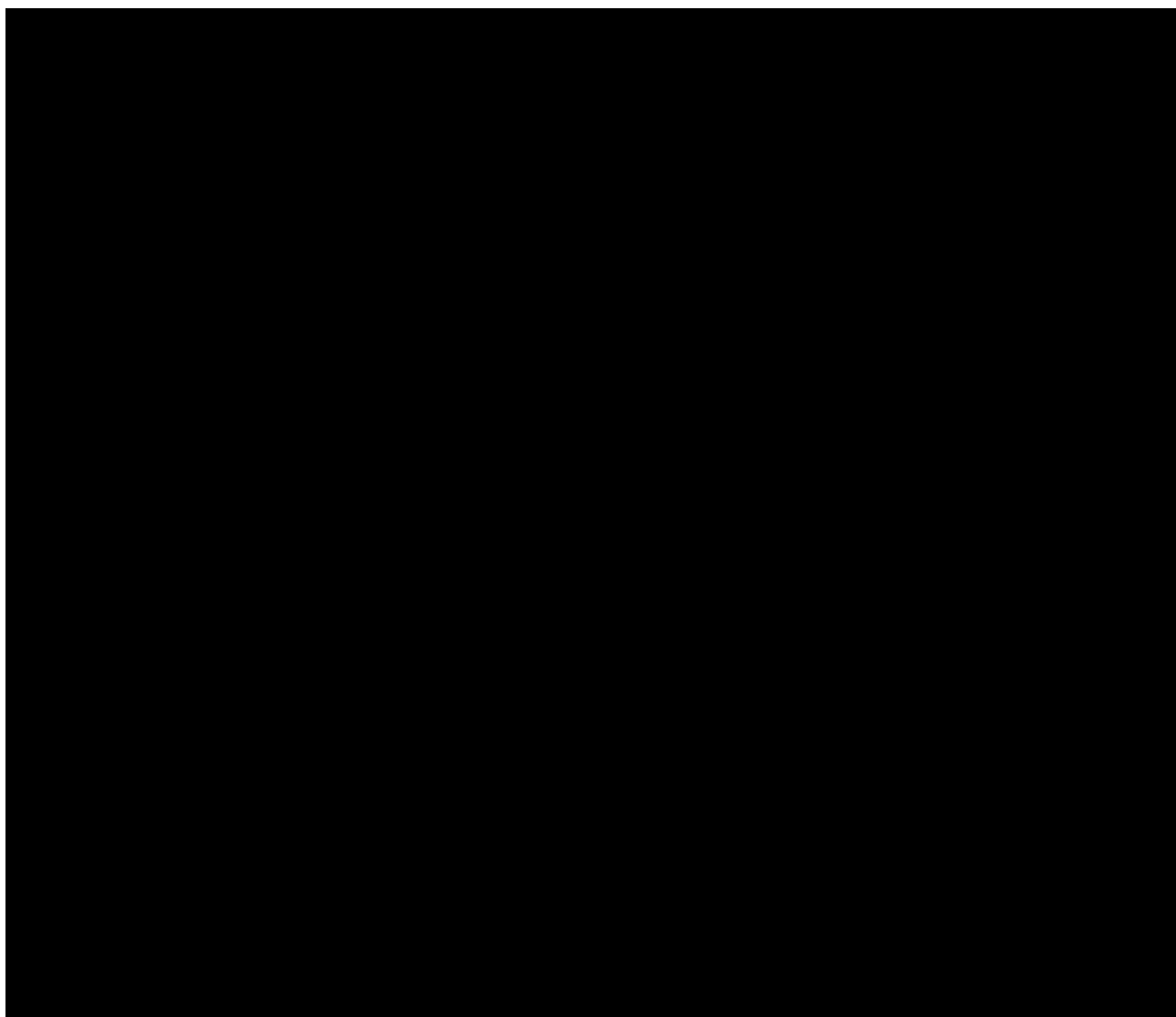
Założono, że pacjent nieuzyskujący odpowiedzi na leczenie, pacjent tracący tą odpowiedź i pacjent wyłączony z terapii z powodu działań niepożądanych (pacjent ze stanów „Brak leczenia”) nie może zostać ponownie włączony do programu.

Wśród pacjentów ze stanów „Brak leczenia” założono brak dodatkowego efektu klinicznego nawet w przypadku stosowania standardowego schematu leczenia (kolejne próby terapii ogólnej, w tym stosowanie metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny czy PUVA – efekt na poziomie wyników zdrowotnych grup kontrolnych badań klinicznych – grup placebo).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rysunek 2. Schemat dozwolonych przejść między stanami modelu Markowa.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (próg opłacalności, stopy dyskontowe, horyzont czasowy) przedstawione w części 1. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 3.4. i 3.8.);
- 2) informacje na temat dawek, momentu podawania, momentu oceny skuteczności i maksymalnego czasu terapii w programie lekowym dla każdego z analizowanych leków przedstawione w części 2. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2. i 2.3.);
- 3) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (wejściowy wiek, masa ciała pacjenta oraz odsetek kobiet) przedstawionej w części 3. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisanej w rozdziale 2.4.);
- 4) danych dotyczących wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych przedstawionych w części 4. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisanych w rozdziale 3.6.3.);

- 5) informacje na temat skuteczności klinicznej i ryzyka zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych przedstawione w części 5. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisano w rozdziałach: 3.6.1. i 3.6.2.);
- 6) dodatkowe informacje na temat przeprowadzonego modelowania (założenia wspólne dla wszystkich leków) przedstawione w części 6. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w niniejszym rozdziale);
- 7) koszty jednostkowe porównywanych interwencji przedstawione w części 7. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.);
- 8) pozostałe założenia kosztowe (koszty towarzyszące realizacji programu lekowego, koszty dodatkowej opieki pacjentów z analizowanej populacji) przedstawione w części 8. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.);
- 9) dane dotyczące śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji (wpływ łuszczycy na prawdopodobieństwo zgonu oraz zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski) przedstawione w części 9. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w niniejszym rozdziale).

W arkuszu „Ustawienia” modelu decyzyjnego przedstawiono bezpośrednie dane wejściowe modelowania; w arkuszach „Dodatkowe leczenie”, „Listy” i „Meta-analiza” przedstawiono kolejne etapy kalkulacji bezpośrednich danych wejściowych modelowania na podstawie dostępnych danych. Model decyzyjny przedstawiono w arkuszu „Model”.



3.5.2.1. CZĘŚCIOWA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Dostępne informacje na temat odsetka pacjentów z redukcją PASI z zakresu od 50% do 75% i poprawą jakości życia mierzoną DLQI o co najmniej 5 punktów zamieszczono w części 10. arkusza „Listy” (wiersze od 140. do 167.).



[Redacted text block]

Przedstawiona metoda estymacji cechuje się szeregiem ograniczeń wynikających przede wszystkim z braku indywidualnych danych pacjentów i luk w danych raportowanych w badaniu [78].

Z tego powodu przeprowadzono odrębną estymację ww. odsetka.

Na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa DLQI o co najmniej 5 punktów wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań [77], [78], [79], [81], [96] oraz odsetka pacjentów z poszczególnym poziomem redukcji PASI raportowanym w ww. badaniach podjęto próbę symulacji odsetka pacjentów z redukcją PASI o 50%-75% i poprawą DLQI o ≥ 5 punktów, przy następujących założeniach:

- wszyscy pacjenci z redukcją PASI o $\geq 90\%$ cechują się poprawą DLQI o ≥ 5 punktów,
- pacjenci z redukcją PASI o 75%-90% cechują się dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem poprawy DLQI o ≥ 5 punktów niż pacjenci z redukcją PASI o 50%-75% (założono korelację DLQI i PASI zgodnie z wynikami przeglądu [180]).

Dane wejściowe i wyniki symulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena prawdopodobieństwa poprawy DLQI o ≥ 5 punktów wśród pacjentów z redukcją PASI o 50%-75% na podstawie wyników badań klinicznych dla infliksymabu.

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

Informacje uzyskane od ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – odsetek pacjentów z redukcją PASI o 50%-75% i poprawą DLQI o co najmniej 5 punktów.

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że prawdopodobieństwo częściowej odpowiedzi (redukcja DLQI o co najmniej 5 punktów) wśród pacjentów z redukcją wejściowej wartości PASI z zakresu od 50% do 75% [redacted]

Mając na uwadze rozbieżności i ograniczenia związane z obliczeniami na podstawie dostępnych informacji z badań klinicznych w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przy ocenie prawdopodobieństwa uzyskania minimalnej poprawy DLQI wśród pacjentów z redukcją PASI o 50%-75%.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartość tego parametru w ramach następujących scenariuszy:

3.5.2.2. PRAWDOPODOBIENSTWO „REMISJI” CHOROBY

Zarówno projekt programu lekowego dla wnioskowanej technologii [64] jak i opis istniejącego programu lekowego dla opcjonalnych technologii refundowanych [37] nie przedstawia definicji remisji choroby i związanej z nią konieczności zaprzestania stosowania terapii w programie. Pomiędzy pierwszą (przedstawioną w Analizie problemu decyzyjnego [40]) i drugą częścią (rozdział 12.1.) badania kwestionariuszowego ekspertom klinicznym zadano pytania dotyczące natury remisji wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Nie uzyskano informacji stwierdzających możliwość bezpośredniego przełożenia punktów końcowych badań klinicznych na zjawisko remisji obserwowane w praktyce klinicznej. Ustalono jednakże, że część pacjentów z redukcją PASI o co najmniej 75% przerywa terapię ze względu na sukces terapeutyczny indywidualnie rozpatrywany u każdego pacjenta.

3.5.2.3. WTÓRNA UTRATA ODPOWIEDZI

Dostępne informacje na temat wtórnej utraty odpowiedzi obserwowanej po wstępnym wykluczeniu z programu pacjentów nieodpowiadających na leczenie (po 4., 7., 4. i 3. cyklu terapii w programie odpowiednio infliksymabem, ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem; por. Tabela 1.) zamieszczono w części 9. arkusza „Listy” (wiersze od 117. do 139.).

We wspomnianym arkuszu zestawiono ocenę wtórnej utraty odpowiedzi definiowanej jako redukcja PASI o co najmniej 90%, 75% i 50%. Ustalono, że część pacjentów z redukcją PASI o 50%-75% może kontynuować leczenie w programie i z tego powodu w analizie przyjęto utratę odpowiedzi zdefiniowaną jako utratę redukcji PASI o co najmniej 50%. Nie są dostępne indywidualne dane pacjentów z badań klinicznych i dane pacjentów z polskiego programu lekowego umożliwiające przeprowadzenie bardziej wiarygodnych estymacji w tym zakresie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 8. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – prawdopodobieństwo wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie w programie.

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

[Redacted text block] Średnią ważoną wartość prawdopodobieństwa wtórnej utraty odpowiedzi uwzględniono w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości zakres niepewności parametru ustalono na poziomie 95% CI.

Model zakłada, że pacjenci, u których wystąpiła wtórna utrata odpowiedzi przechodzą ze stanu „Program lekowy” do stanu „Brak leczenia”, z którego niemożliwe jest ponowne włączenie do programu lekowego umożliwiające stosowanie substancji czynnej, wobec której wykazano brak odpowiedzi.

Ustalono, że wtórna utrata odpowiedzi na leczenie może wystąpić jedynie w kolejnych cyklach, następujących po cyklu leczenia w programie, w którym dokonano pierwszej, zdefiniowanej w programie lekowym, oceny skuteczności, tj. po 4., 7., 4. i 3. cyklu terapii w programie odpowiednio infliksymabem, ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem (struktura modelu umożliwia śledzenie czasu, jaki upłynął od inicjalizacji leczenia niezależnie od tego czy pacjent włączany jest pierwszy raz do programu czy po raz kolejny – w ramach leczenia nawrotu).

Co więcej założono, że pacjent po utracie odpowiedzi (przejściu do stanu „redukcja PASI <50%” w „Programie lekowym”) jeszcze przez jeden cykl będzie kontynuował leczenie, co symuluje zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów w okresie między utratą odpowiedzi określoną w ramach interpolacji danych z badań klinicznych a diagnozą/potwierdzeniem utraty odpowiedzi w warunkach praktyki klinicznej. Tym samym w modelu założono różny moment wpływu utraty odpowiedzi na jakość życia pacjenta i wysokość generowanych kosztów – modelowano opóźnienie o jeden cykl we wpływie na wysokość zużycia zasobów medycznych.

3.5.2.4. PRAWDOPODOBIENSTWO NAWROTU CHOROBY

Nie są dostępne dane pozwalające określić czas do wystąpienia nawrotu choroby wśród pacjentów leczonych analizowanymi lekami w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.

Dostępne informacje na temat czasu trwania odpowiedzi na leczenie po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej zamieszczono w części 6. arkusza „Listy” (wiersze od 87. do 100.).

Najwięcej źródeł informacji zostało zidentyfikowanych dla etanerceptu, który rzadko stosowany jest w schemacie ciągłym, nieprzerwanym. Dostępne dane zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Podstawowe informacje na temat czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych. Bd – brak danych.

Tabela 11. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – parametry związane z ryzykiem nawrotu choroby.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowo mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów potwierdzających ww. aspekt, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający brak wpływu długości okresu leczenia w programie na ryzyko wystąpienia nawrotu choroby.

[Redacted text block]

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż nie są dostępne szczegółowe informacje w zakresie definicji nawrotu choroby [85], [86], [101].

Eksperci kliniczni częściowo potwierdzili zasadność wykorzystywanych danych, jednak przy braku informacji dotyczących pacjentów z polskiego rejestru (NFZ nie udostępnia takich danych) nie jest możliwa pełna weryfikacja poczynionych założeń w zakresie momentu wystąpienia nawrotu choroby.

3.5.2.5. ŚMIERTELNOŚĆ PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Istotny wpływ łuszczycy na śmiertelność pacjentów został potwierdzony w ramach badań [88]-[90]; brak takiego wpływu w ramach jednego badania [92].

Ustalono, że przynajmniej wśród pacjentów z poważną postacią łuszczycy obserwowane jest zwiększone ryzyko zgonu w odniesieniu do osób z populacji generalnej. Niezależnie od tego czy poważną łuszczycę definiowano jako wystąpienie co najmniej jednej hospitalizacji z powodu łuszczycy w ciągu ostatniego roku [88], [89], czy jako stosowanie leków biologicznych podczas badania lub w przeszłości [90], wykazano co najmniej 1,5-krotny wzrost ryzyka zgonu w odniesieniu do osób z populacji generalnej.

Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszej analizy wpływ umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy na ryzyko zgonu został określony w ramach meta-analazy badań [88], [90]. Z wysokim prawdopodobieństwem definicja poważnej postaci łuszczycy zaadaptowana we wspomnianych badaniach będzie dotyczyła wszystkich pacjentów włączanych do proponowanego i istniejącego programu lekowego. Nie uwzględniono wyników badania [88], gdyż raportowało ono SMR jako miarę wpływu łuszczycy na śmiertelność podczas gdy pozostałe badania przedstawiały wartość HR (inne metody oceny wpływu łuszczycy na śmiertelność i wynikające z tych metod inne determinanty tego wpływu).

Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej zostało określone na podstawie tablicy trwania życia osoby z populacji generalnej Polski w 2013 roku [55].

Dostępne informacje na temat śmiertelności pacjentów z łuszczycą zamieszczono w części 8. arkusza „Listy” (wiersze od 107. do 116.) i części 9. arkusza „Ustawienia” (od wiersza 255.).

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA

Przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacja (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane [REDACTED]

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podobny odsetek odpowiedzi potwierdzony jest przez niektóre badania kliniczne dla np. infliksymbabu przy ponownym jego podaniu [41].



Na podstawie przedstawionych informacji należy uznać, iż modelowany przebieg leczenia w zadowalającym stopniu odzwierciedla praktykę kliniczną w Polsce.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeglądzie [41].

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji; w rozdziale 3.6.2. omówiono założenia związane z ryzykiem dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych.

W rozdziale 3.6.3. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z łuszczycą plackowatą.

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (zmiana PASI, DLQI) na ten punkt końcowy.

3.6.1. SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Skuteczność kliniczną porównywanych interwencji (prawdopodobieństwo uzyskania zdefiniowanych poziomów redukcji wejściowej wartości PASI) określono w ramach dwóch wariantów. Wariant A uwzględnia wyniki opublikowanej meta-analizy sieciowej [99]. Wariant B oparto na wynikach porównań pośrednich przedstawionych w Analizie klinicznej [41].

Z poziomu modelu decyzyjnego wybór wariantu oceny skuteczności oraz zmiana parametrów tych wariantów możliwa jest w części 5. arkusza „Ustawienia” (wiersze od 82. do 141.).

W arkuszu „Meta-analiza” przedstawiono wszystkie obliczenia przeprowadzone w ramach wariantu B. Wykorzystano w nim informacje zidentyfikowane w Analizie klinicznej [41].

Meta-analiza sieciowa [99] uwzględniała rozkład wielomianowy dla liczby pacjentów uzyskujących redukcję wejściowej wartości PASI z zakresu: 50%-75%, 75%-90% i $\geq 90\%$, ocenianą między 10. a 16. tygodniem stosowania analizowanych leków. Zaletą tak zdefiniowanego rozkładu, będącego uogólnieniem rozkładu beta dla ciągu niezależnych prób, jest w uproszczeniu korelacja pomiędzy prawdopodobieństwami uzyskania redukcji PASI o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i $\geq 90\%$. Przeprowadzona meta-analiza z wykorzystaniem rozkładu wielomianowego nigdy nie wygeneruje zdarzeń, w których np. prawdopodobieństwo uzyskania redukcji PASI $\geq 50\%$ będzie niższe od prawdopodobieństwa uzyskania redukcji PASI $\geq 75\%$, co może wystąpić w przypadku osobnej analizy każdego z wymienionych punktów końcowych. Aspekt ten przeanalizowano w arkuszu „Meta-analiza” (zakres komórek AS6:BA29) gdzie wybór determinantów względnej skuteczności (OR, Peto OR, RD, lub RR) istotnie wpływał na obserwowane różnice w prawdopodobieństwie uzyskania poszczególnych poziomów redukcji PASI, a w przypadku wyboru Peto OR dla redukcji PASI o co najmniej 90% i RR dla redukcji PASI o co najmniej 75% obserwowany był wyższy odsetek pacjentów z PASI $\geq 90\%$ niż pacjentów z PASI $\geq 75\%$ po zastosowaniu ustekinumabu lub adalimumabu.

Kolejną przewagą meta-analizy sieciowej [99] jest korekta zastosowana względem istotnie różnej odpowiedzi w grupach kontrolnych badań klinicznych dla analizowanych leków biologicznych (model uwzględniający współczynnik określający efekt placebo).

Zarówno zastosowany model meta-analizy sieciowej (istotnie statystycznie różny od 0 współczynnik określający efekt placebo, redukcja efektu losowego modelu uwzględniającego adiustację, niższy DIC dla modelu z adiustacją) [99] jak i wyniki porównań pośrednich przedstawionych w Analizie klinicznej [41] (istotna heterogenność efektu) świadczą o heterogenności przynajmniej niektórych danych uwzględnionych w ramach meta-analiz i porównań pośrednich.

Obserwowana w Analizie klinicznej [41] heterogenność względnego efektu może wynikać z heterogenności wyników w grupach kontrolnych, która została potwierdzona w ramach meta-analizy sieciowej. Zastosowany model meta-analizy sieciowej [99] pozwolił skorygować ten efekt.

W ramach meta-analizy sieciowej [99] uwzględniono wyniki 15 badań klinicznych. Wyniki modelu podstawowego przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wyniki meta-analizy sieciowej [99] – prawdopodobieństwo uzyskania zdefiniowanych poziomów wejściowej redukcji PASI.

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

* do oceny efektów zdrowotnych wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi;

[REDACTED]

Wyniki modelu podstawowego meta-analizy sieciowej poddano walidacji z wykorzystaniem odmiennych założeń modelu podstawowego (m.in. z pominięciem adiuwacji względem efektu placebo) jak i przy uwzględnieniu innych modeli statystycznych (rozkład dwumianowy dla redukcji PASI $\geq 75\%$). Nie zanotowano nieoczekiwanych zmian we wnioskach. Przeprowadzone wnioskowanie statystyczne potwierdziło zasadność przyjętych założeń modelu podstawowego [99].

Na uwagę zasługuje, że przedstawione powyżej wartości przypisano wyłącznie pacjentom w trakcie stosowania porównywanych interwencji, tj. z pominięciem pacjentów zaprzestających leczenia z powodu działań niepożądanych (konserwatywne założenie mając na uwadze fakt, iż większość ocen dotyczących analizowanych punktów końcowych odnosi się do populacji ITT).

W ramach wariantu B parametry skuteczności (analogiczne do przedstawionych w tabeli powyżej) określono z wykorzystaniem następującego algorytmu:

- meta-analizy wyników zdrowotnych (prawdopodobieństwa redukcji PASI o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ lub $\geq 90\%$) w grupie infliksymabu na podstawie wyników badań klinicznych [75]-[84];

- porównań pośrednich lub meta-analiz względnych wyników zdrowotnych infliksymabu przy porównaniu z placebo, ustekinumabem, adalimumabem lub etanerceptem,
- oceny wyników zdrowotnych w grupach: placebo, ustekinumabu, adalimumabu lub etanerceptu na podstawie ww. danych.

Obliczenia wyprowadzono od wyników dla podawania infliksymabu gdyż wykorzystanie placebo może wiązać się z istotnymi ograniczeniami ze względu na niską liczbę zdarzeń w grupach kontrolnych (np. redukcji PASI o $\geq 90\%$) wynikającą przede wszystkim z ograniczeń meta-analizy proporcji dla takich warunków [35]. Niemniej jednak w arkuszu „Meta-analiza” (zakres komórek S6:AJ27) wykazano, że wyprowadzenie obliczeń od placebo nie zmienia istotnie wnioskowania z oceny efektów zdrowotnych analizowanych leków.

Wszystkie parametry uwzględnione w ramach wariantu B oceny skuteczności klinicznej przedstawiono w arkuszu „Ustawienia” i arkuszu „Meta-analiza” modelu dołączonego do niniejszego opracowania. Dodatkowe informacje (dane uwzględnione w ramach oceny wyników zdrowotnych grupy infliksymabu) przedstawiono również w części 4. arkusz „Listy” (wiersze od 57. do 81.).

Mając na uwadze, iż wnioski z porównania pośredniego skuteczności klinicznej infliksymabu z pozostałymi lekami mogą zależeć od przyjętej miary względnego efektu i związanych z nią ograniczeń (np. inne wnioskowanie dla RR niż dla OR, RD, czy nawet Peto OR; heterogenność efektu określanego RR vs. brak tej heterogenności przy uwzględnieniu OR czy RD) [41], w ramach analizy wrażliwości uwzględniono zarówno różnicę w ryzyku (RD), jak i iloraz szans (OR) określony metodą Peto i metodą Mantel–Haenszel (testowano 3 scenariusze wariantu B oceny skuteczności klinicznej).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również skrajne scenariusze skuteczności klinicznej:

- scenariusz uwzględniający górną granicę przedziału niepewności dla wyników zdrowotnych w grupie infliksymabu oraz dolną granicę przedziału ufności dla wyników zdrowotnych w pozostałych grupach oraz
- scenariusz uwzględniający dolną granicę przedziału niepewności dla wyników zdrowotnych w grupie infliksymabu oraz górną granicę przedziału ufności dla wyników zdrowotnych w pozostałych grupach.

3.6.2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Oceny prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania analizowanych leków z powodu występowania działań niepożądanych (zdarzenia trwale wykluczające z leczenia) dokonano w podobny sposób jak ocenę skuteczności klinicznej w ramach wariantu B.

Dane wykorzystane przy ocenie współczynnika występowania zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie infliksymabu w cyklu (ang. *rate*) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono również w części 4. arkusz „Listy” (wiersze od 57. do 81.).

Tabela 14. Informacje na temat częstotliwości występowania dyskontynuacji leczenia infliksymabem z powodu działań niepożądanych – pełny okres obserwacji badań klinicznych uwzględniający również fazę otwartą. Bd – brak danych.

W ramach meta-analzy dostępnych danych (model meta-analzy stabilizującej wariancję uwzględniający transformację pierwiastkową i efekty losowe ze względu na istotną heterogenność danych) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 15. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – ocena modelowanego przebiegu leczenia.

Mając na uwadze wyniki porównań pośrednich przedstawione w Analizie klinicznej, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono różnice w ryzyku dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych pomiędzy analizowanymi interwencjami [41]. Wykorzystane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Różnice w ryzyku dyskontynuacji z powodu występowania działań niepożądanych pomiędzy analizowanymi interwencjami [41].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono różnice pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie ryzyka rezygnacji z powodu działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wszystkich parametrów dotyczących tego aspektu (prawdopodobieństwo w grupie infliksymabu oraz OR dla porównania infliksymabu z pozostałymi lekami) w zakresie 95% przedziału ufności.

Dodatkowo mając na uwadze założenia opublikowanych analiz ekonomicznych (por. rozdział 6.2.) w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również scenariusz zakładający takie samo ryzyko dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych dla wszystkich leków (OR=1 dla wszystkich porównań).

Szczegóły dotyczące analizowanego aspektu przedstawiono w części 5C arkusza „Ustawienia” (wiersze od 142. do 151.).

3.6.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z łuszczycą a także wpływu uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych na wysokość tych wag.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat tak zdefiniowanej jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (w tym przede wszystkim zmiana PASI).

Na uwagę zasługuje, że w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądzie systematycznym badań klinicznych [41] odnaleziono informacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów poddawanych terapii infliksymbem (udowodniono wpływ na jakość życia mierzoną przede wszystkim specyficznymi dla łuszczycy metodami oceny jakości życia, ale również na wagi użyteczności w ramach badań o niższej wiarygodności).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z łuszczycą ze szczególnym uwzględnieniem wpływu czynników predykcyjnych (uwzględnionych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii, tj. względna zmiana PASI; wartość PASI; wartość DLQI) na wagę użyteczności lub ogólnych zmian wag użyteczności wynikających ze stosowania leków biologicznych,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanej powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę

regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone z zastosowaniem kwestionariusza SF-36 nie podające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród pacjentów z łuszczycą w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub pacjentów z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu łuszczycy na jakość życia),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja,
- brak pełnego tekstu (np. streszczenie konferencyjne – brak możliwości pełnej oceny metod i wyników zidentyfikowanego źródła; streszczenia konferencyjne odrzucano na etapie oceny streszczeń; abstrakt konferencyjny włączano jedynie w przypadku, kiedy stanowił uzupełnienie do badania pełnotekstowego uwzględnionego w przeglądzie przy braku alternatywnego źródła pełnotekstowego, tj. dane dotyczące wag użyteczności przedstawione wyłącznie w streszczeniu konferencyjnym).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

W opracowaniu wykorzystano kwerendę dla źródeł informacji dotyczących jakości życia stosowaną przez *Technology Assessment Group* (TAG; grupa ekspertów oceniająca m.in. wnioski o objęcie refundacją leków składane do NICE) przedstawione m.in. w raporcie [60].

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP. Wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [61] (opublikowane tłumaczenie pierwotnego, pełnego filtru NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

Ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline; por. rozdział 6.2.) [62], [63].

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy Medline (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie Medline przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru opublikowanych źródeł informacji na temat jakości życia przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]	13	('health utilit\$ scales\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi attribute\$ utilit\$).ti,ab.	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti

Nr	OIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$).ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$).ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$).ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it
34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

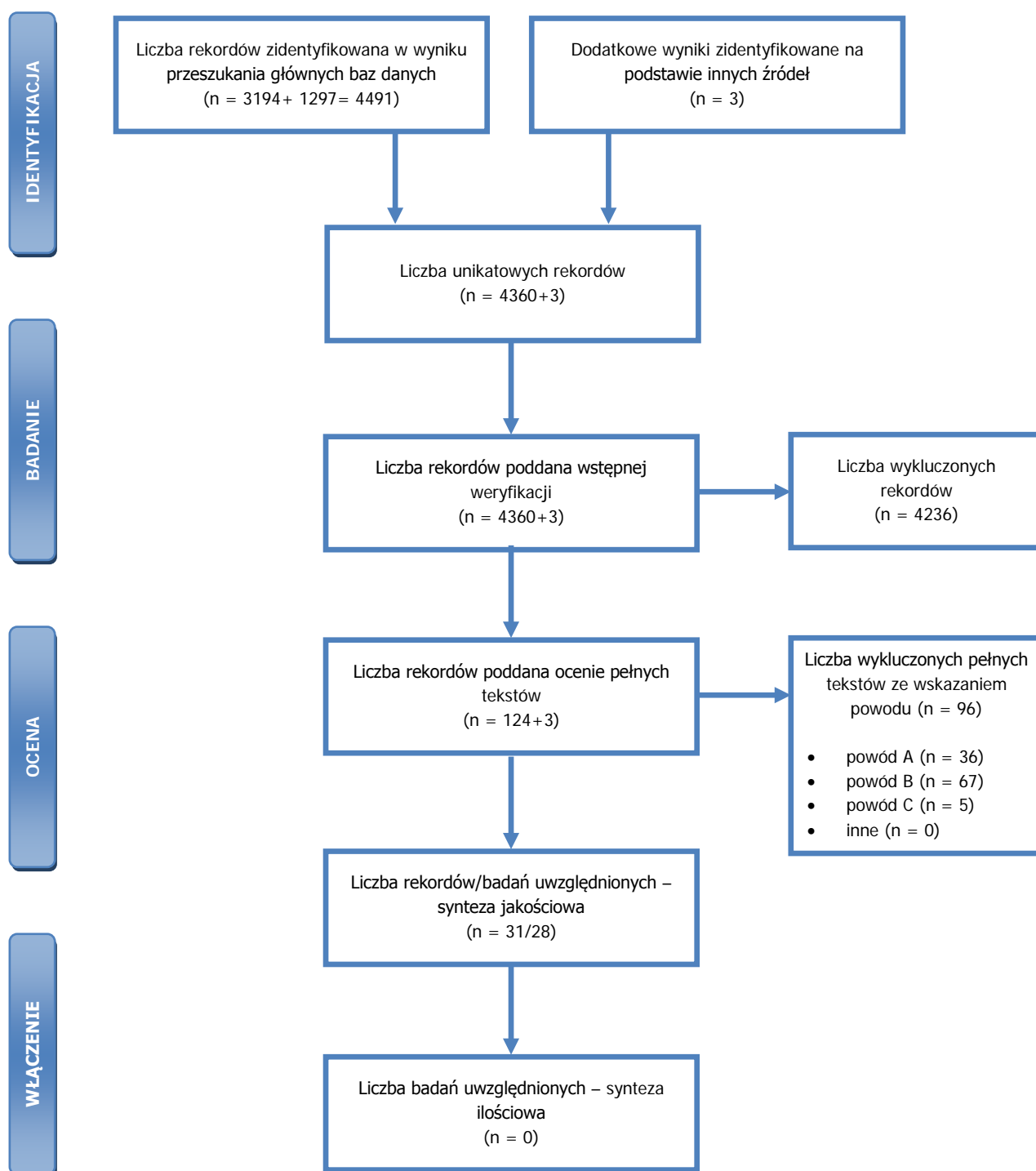
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 16.12.2014).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<p>Populacja</p> <p>PubMed: <i>"psoriasis"[MeSH] OR "psoriasis"[tiab]</i></p> <p>EMBASE: <i>'psoriasis'/exp/m] OR 'psoriasis':ab,tl</i></p>	36 896	45 987
#2	<p>Filtr TAG</p> <p>PubMED: <i>("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hul2[tiab] OR hul 2[tiab] OR hul3[tiab] OR hul 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 ddimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 ddimension[tiab])</i></p>	458 734	461 773

	Kwerendy	Wynik	
	<p><i>OR (well year*[tiab]) OR (multiaattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utilty* scale*[tiab]) OR (qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dmlension[tiab] OR quality of llife[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted llife year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab]) OR (willingness to pay[tiab]) OR (hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab]) OR (life table*[tiab]) OR (health state*[tiab]) OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]) OR (6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dmlension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))</i></p> <p>EMBASE: ('life table'/exp OR 'quality of llife'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti OR ('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti OR ('rating scale\$' or 'multiaattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiaattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiaattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scale\$' or 'classflcation of illness state\$' or '15d' or '15 d' or '15 dmlension'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' or '12d' or '12 d' or '12 dmlension'):ab,ti OR 'well year\$':ab,ti OR ('multiaattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR 'health utilit\$ scale\$':ab,ti OR (qol or 5d or '5-d' or '5 dmlension' or 'quality of llife' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti OR (qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted llife year\$'):ab,ti OR 'life year\$ gain\$':ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti OR (hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti OR 'theory utilit\$':ab,ti OR 'life table\$':ab,ti OR 'health state\$':ab,ti OR (sf36 or 'sf 36'):ab,ti OR ('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti OR (6d or '6-d' or '6 dmlension'):ab,ti) NOT (letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))</p>		
#3	<p>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE: #1 AND #2 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</p>	3194	1297
Suma rekordów		3194+ 1297= 4491	

Kwerendy		Wynik
Liczba unikatowych rekordów:		4360
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:		4360
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		124
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk In Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluatons</i>) dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu lub przeglądu bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		3: [70], [71] (dodatkowe dane do publikacji [72] odnalezionej w ramach zasadniczego przeglądu) [160] (dodatkowe źródło informacji – abstrakt konferencyjny raportujący wyniki wykorzystane w [152])
Dodatkowe wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla haseł: „ŁUSZCZYCA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” i „JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY”		0
Łączna liczba rekordów poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty:		124 + 3 + 0 = 127
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	96
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	36
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	67
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	5
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		28 + 3 = 31 rekordów (28 badań)

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 31 rekordów.

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji wraz z ograniczeniami umożliwiającymi ich inkorporację do niniejszej analizy ekonomicznej (kolumna „Komentarz”) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych pacjentów z łuszczycą.

Badanie	Ref.	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Komentarz
Kalb 2013	[184]	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne oceniające skuteczność infliksymabu wśród 215 pacjentów nieskutecznie leczonych etanerceptem. Metody: EQ-5D, DLQI, SF-36	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wzrost wagi użyteczności w wyniku stosowania infliksymabu wyniósł: +0,09 po 26 tygodniach (wyjściowa = 0,78; $p < 0,001$); 2. Zmiany w jakości życia obserwowano już od 2. dnia badania (początkowy wzrost 0,05) 3. Wykazano korelację DLQI z PASI 	Brak możliwości estymacji potencjalnych różnic pomiędzy lekami biologicznymi
Villacorta 2013	[146]	Analiza ekonomiczna oparta na badaniu Schmitt 2008 uwzględniająca założenia dotyczące wyników tego badania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wagi użyteczności dla stanów PASI75, PASI50-74, i PASI<50 wynoszące odpowiednio: 0.93, 0.75, i 0.56; 2. Analiza wrażliwości uwzględniała dane korelujące DLQI z EQ-5D (Currie 2007). 	Brak danych dotyczących metod oceny wag użyteczności stanu "PASI50-74"; prawdopodobnie regresja liniowa/średnia lub nieopublikowane dane z badania Schmitt 2008; wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości
Sawyer 2013	[147]	Analiza ekonomiczna oparta na wagach użyteczności raportowanych przez Bottomley 2007 i Affleck 2011 uwzględniająca założenia dotyczące wyników tych badań - populacja z łagodną i umiarkowaną łuszczycą	<ol style="list-style-type: none"> 1. Łuszczycza głowy: <ul style="list-style-type: none"> - podstawowa waga użyteczności: 0,767 - zmiana wagi w przypadku braku odpowiedzi: +0,0111 (SE=0,009) - zmiana wagi w przypadku odpowiedzi: +0,09 (SE=0,018) 2. Łuszczycza tułowia lub kończyn: <ul style="list-style-type: none"> - podstawowa waga użyteczności: 0,8 - zmiana wagi w przypadku braku odpowiedzi: +0,05 (SE=0,01) - zmiana wagi w przypadku odpowiedzi: +0,0292 (SE=0,010) 	Autorzy poszczególnych analiz ekonomicznych zakładają identyczną korelację wśród pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką odmianą łuszczycy
Bottomley 2007	[155]	Analiza ekonomiczna oparta na wagach użyteczności nieopublikowanych (tylko pod postacią abstraktu konferencyjnego bez precyzyjnych wartości) i założeniach własnych autorów - populacja z ciężką łuszczycą		

Badanie	Ref.	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Komentarz
Affleck 2011	[187]	Analiza ekonomiczna oparta na wagach użyteczności określonych w ramach mapowania wyników SF-36 do EQ-5D. Wyniki SF-36 pochodzą z badania klinicznego oceniającego skuteczność żelu stosowanego miejscowo. Opracowano na podstawie abstraktu i informacji ze [147] - brak dostępu do pełnego tekstu		
Norlin 2012	[148]	Badanie kliniczne oceniające efekty leków biologicznych w warunkach praktyki klinicznej. Waga użyteczności oceniana EQ-5D u 229 pacjentów	1. Wzrost wagi użyteczności w wyniku stosowania leków biologicznych wyniósł: +0,1158 (SD=0,239; SE=0,016; $p < 0,001$); 2. Wykazano istotną korelację zmiany EQ-5D ze zmianą PASI i DLQI.	Brak możliwości estymacji potencjalnych różnic pomiędzy lekami biologicznymi
Blome 2013	[149]	Analiza wyników dwóch badań przekrojowych identyfikująca korelację EQ-5D z DLQI (1511 pacjentów z Niemiec - model regresji; 2009 pacjentów z Niemiec - walidacja)	Wykazano istotną statystycznie korelację DLQI z EQ-5D w ramach ostatecznego modelu; wstępne modele wykazywały silną korelację EQ-5D z PASI (utrzymana tylko w przypadku VAS). Równania regresji: EQ-5D = 104,376 - 1,579 x DLQI + inne zmienne (wiek, płeć, lata od diagnozy, choroby współistniejące, ...)	Brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych umożliwiających śledzenie zmian DLQI w czasie w poszczególnych grupach pacjentów cechujących się różnym stopniem redukcji PASI uniemożliwia wiarygodną implementację algorytmu do modelu ekonomicznego
Vender 2012	[175]	Ocena wyników fazy otwartej randomizowanego badania klinicznego oceniającego efekt etanerceptu - wpływ na EQ-5D.	Wzrost wagi użyteczności o około 0,16 w odniesieniu punktu początkowego po roku obserwacji (0,18 po 3 miesiącach)	Brak możliwości estymacji potencjalnych różnic pomiędzy lekami biologicznymi
Norlin 2012	[150]	Analiza rejestru pacjentów ze Szwecji identyfikująca korelację EQ-5D z DLQI (2550 pacjentów ze Szwecji)	Wykazano istotną statystycznie korelację DLQI z EQ-5D i możliwości predykcyjne EQ-5D na podstawie DLQI; słaba, ale istotna korelacja EQ-5D z PASI. Równania regresji: a) EQ-5D (PASI < 10) = 0,8781 - 0,0197 x DLQI; b) EQ-5D (PASI > 10) = 0,8789 - 0,0201 x DLQI.	Brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych umożliwiających śledzenie zmian DLQI w czasie w poszczególnych grupach pacjentów cechujących się różnym stopniem redukcji PASI uniemożliwia wiarygodną implementację algorytmu do modelu ekonomicznego
Parsi 2012	[151]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca korelację EQ-5D z DLQI określoną wśród pacjentów z ciężkimi, przewlekłymi wypryskami na rękach (zapaleniam skóry)	Równanie regresji: EQ-5D = 0,956 - 0,0248 x DLQI	Zależność dotycząca innej populacji chorych (wyższy wpływ DLQI niż określono w ramach badań dla łuszczycy)

Badanie	Ref.	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Komentarz
Spandonaro 2011	[185]	Badanie kwestionariuszowe wśród pacjentów uczęszczających do klinik we Włoszech. 372 pacjentów objęto badaniem. Kwestionariusze: m.in. EQ-5D, DLQI	Wykazano istotną statystycznie korelację DLQI z EQ-5D i możliwości predykcyjne EQ-5D na podstawie DLQI; słaba korelacja EQ-5D z PASI. Równanie regresji: EQ-5D = 0,6418 - 0,0328 x DLQI + inne zmienne: płeć, wiek, PASI, PGWBI, MCA, intensywność odbywania wizyt w poradni, czy pobytów w szpitalu (R ² 0,417; p<0,0001)	Brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych umożliwiających śledzenie zmian DLQI w czasie w poszczególnych grupach pacjentów cechujących się różnym stopniem redukcji PASI uniemożliwia wiarygodną implementację algorytmu do modelu ekonomicznego
Gospodarevskaya 2009	[72]	Analiza ekonomiczna przedłożona NICE zawierająca dwie metody oceny wag użyteczności na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych dla ustekinumabu	1. Konwersja DLQI do EQ-5D na podstawie równania: EQ-5D = 0,8554 - 0,0162 x DLQI pozwoliła określić następujące zmiany wagi użyteczności stanów: PASI<50: +0,04; PASI50-74: +0,17; PASI75-89: +0,22; PASI90+: +0,25. 2. Konwersja DLQI do EQ-5D uwzględniająca wyniki [149] pozwoliła określić następujące zmiany wagi użyteczności stanów: PASI<50: +0,04; PASI50-74: +0,16; PASI75-89: +0,22; PASI90+: +0,25 3. Konwersja SF-36 do SF-6D w grupach pacjentów z odpowiednią odpowiedzią mierzoną redukcją PASI pozwoliła określić następujące zmiany wagi użyteczności stanów: PASI<50: +0,0016; PASI50-74: +0,0424; PASI75-89: +0,0970; PASI90+: +0,1276	Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości
	[70], [71]	Dodatkowe informacje do [72]		
Anis 2011	[74]	Analiza indywidualnych danych pacjentów z dwóch badań klinicznych dla adalimumabu - bezpośrednie pomiary EQ-5D	Analiza wyników oceny jakości życia w grupach pacjentów z odpowiednią odpowiedzią mierzoną redukcją PASI pozwoliła określić następujące zmiany wagi użyteczności stanów: PASI<50: +0,04; PASI50-89: +0,12; PASI90+: +0,21	Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości - inny zestaw danych opracowany na podstawie wyników tych samych badań co w [73]
Sizto 2009	[73]	Analiza indywidualnych danych pacjentów z dwóch badań klinicznych dla adalimumabu - bezpośrednie pomiary EQ-5D	Analiza wyników oceny jakości życia w grupach pacjentów z odpowiednią odpowiedzią mierzoną redukcją PASI pozwoliła określić następujące wagi użyteczności stanów: PASI<50: +0,06; PASI50-89: +0,18; PASI90+: +0,31	Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości - inny zestaw danych opracowany na podstawie wyników tych samych badań co w [74]

Badanie	Ref.	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Komentarz
Lloyd 2009	[152]	Analiza ekonomiczna oparta na badaniu Currie 2007 uwzględniająca założenia dotyczące wyników tego badania	Konwersja DLQI do EQ-5D na podstawie równania: EQ-5D = 0,956 - 0,02548 x DLQI	Brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych umożliwiających śledzenie zmian DLQI w czasie w poszczególnych grupach pacjentów cechujących się różnym stopniem redukcji PASI uniemożliwia wiarygodną implementację algorytmu do modelu ekonomicznego
Currie 2007	[160] (dodatkowe źródło)			
Schmitt 2008	[153]	Badanie preferencji wśród 58 pacjentów z łuszczycą z Niemiec. Metoda TTO. Respondenci: osoby z populacji generalnej i pacjenci	Waga użyteczności dla kontrolowanej łuszczycy: 0,93 (populacja generalna); 0,88 (pacjenci); Waga użyteczności dla niekontrolowanej łuszczycy: 0,56 (populacja generalna); 0,45 (pacjenci z łuszczycą); 0,61 (pacjenci z atopowym zapaleniem skóry)	Brak możliwości wykorzystania w analizie podstawowej - odmienna definicja stanów klinicznych (różnica pomiędzy kontrolowaną a niekontrolowaną łuszczycą oparta przede wszystkim na BSA); wartości wykorzystane w ramach analizy wrażliwości
Revicki 2007	[154]	Randomizowane badanie kliniczne oceniające efekt adalimumabu - wpływ na EQ-5D.	Wzrost wagi użyteczności o około 0,1 w odniesieniu do placebo lub metotreksatu po 12 i 16 tygodniach obserwacji	Brak możliwości estymacji potencjalnych różnic pomiędzy lekami biologicznymi
Shikar 2007	[156]	Randomizowane badanie kliniczne oceniające efekt adalimumabu - wpływ na EQ-5D.	Wzrost wagi użyteczności o około 0,2 w odniesieniu do placebo po 12 tygodniach obserwacji	Brak możliwości estymacji potencjalnych różnic pomiędzy lekami biologicznymi
Woolacott 2006	[69]	Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez grupę ekspertów na potrzeby oceny wielolekowej dla NICE; opracowane dane wejściowe modelu we własnym zakresie na podstawie danych z bazy HODar	Konwersja DLQI do EQ-5D pozwoliła określić następujące wagi użyteczności stanów (86 pacjentów): PASI<50: +0,05; PASI50-74: +0,17; PASI75-89: +0,19; PASI90+: +0,21. Wśród pacjentów z najniższą jakością życia oceniając DLQI (4 kwartyli): PASI<50: +0,12; PASI50-74: +0,29; PASI75-89: +0,38; PASI90+: +0,49	Wariant analizy podstawowej (wartości dla wszystkich pacjentów); najbardziej wiarygodne dane uwzględniając ograniczenia i brak przejrzystego opisu metod estymacji pozostałych wariantów
Schiffner 2003	[157]	Analiza preferencji pacjentów przed i po fototerapii; TTO - brak estymacji wag użyteczności	Potencjalna waga użyteczności rośnie około 15% po leczeniu	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację wagi użyteczności - określono tylko względne wartości efektu leczenia
Lundberg 1999	[158]	Ocena preferencji pacjentów z łuszczycą ze Szwecji. Metoda VAS, TTO, SG	1. Ogólna waga użyteczności pacjentów odbywających wizyty w klinice: 0,69 (VAS), 0,88 (TTO) i 0,97 (SG). 2. Wagi użyteczności silnie skorelowane z DLQI (najmniej SG; najbardziej VAS)	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację zależnych od stanów zdrowia wag użyteczności

Badanie	Ref.	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Komentarz
Zug 1995	[176]	Ocena preferencji pacjentów z łuszczycą ze Stanów Zjednoczonych. Metoda VAS, TTO, SG. Liczba przeprowadzonych wywiadów: 87.	Średnie wagi użyteczności łuszczycy: a) BSA <10%: 0,71 (VAS); 0,89 (TTO); 0,82 (SG). B) 10% < BSA < 30%: 0,52 (VAS); 0,79 (TTO); 0,78 (SG). c) BSA >30%: 0,35 (VAS); 0,59 (TTO); 0,62 (SG)	Brak możliwości wykorzystania w analizie podstawowej - odmienna definicja stanów klinicznych (stany definiowane w oparciu o BSA i zakres widoczności zmian łuszczycowych); wartości wykorzystane w ramach analizy wrażliwości
Balogh 2014	[177]		Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu, pacjenci stosujący w danym momencie leki biologiczne mieli wyższą wagę użyteczności w odniesieniu do pacjentów poddawanych leczeniu ogólnemu średnio o 0,13	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację zależnej od stanów zdrowia wagi użyteczności (różnice w charakterystyce pacjentów stosujących leczenie ogólne i leki biologiczne)
Herédi 2014	[178]	Przekrojowe badanie kwestionariuszowe 200 dorosłych pacjentów z łuszczycą (PASI>10 i BSA>10) z Węgier. Dwie kliniki węgierskie objęte badaniem.	1. Wagi użyteczności (EQ-5D) istotnie skorelowane z DLQI i PASI. 2. Na podstawie DLQI można określić wagę użyteczności (EG-5D) w ramach następujących równań: a) uproszczonego EQ-5D = 0,8 - 0,02 x DLQI (R2 0,169; p<0,001) b) EQ-5D = 1,026 - 0,080 x DLQI + inne zmienne: płeć, typ choroby, liczba lat od diagnozy, intensywność odbywania wizyt w poradni, czy pobytów w szpitalu (R2 0,488; p<0,001)	Brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych umożliwiających śledzenie zmian DLQI w czasie w poszczególnych grupach pacjentów cechujących się różnym stopniem redukcji PASI uniemożliwia wiarygodną implementację algorytmu do modelu ekonomicznego
Spandonaro 2014	[159]	Prospektywne badanie obserwacyjne zaprojektowane z wykorzystaniem EQ-5D do oceny jakości życia pacjentów rozpoczynających leczenie łuszczycy lekami biologicznymi w warunkach praktyki klinicznej we Włoszech	1. Zaobserwowano wzrost wagi użyteczności o około 0,23 po 6 miesiącach leczenia (p<0,001); 2. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem, adalimumabem i infliksymabem w wagach użyteczności (p=0,6-0,9)	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację zależnej od stanów zdrowia wagi użyteczności (brak możliwości przystosowania danych do warunków polskich potencjalnie wiążących się z innymi kryteriami kontynuacji leczenia)
Rønneberg Mehren 2014	[183]	Jednośrodkowe badanie 165 pacjentów z łuszczycą z Danii	1. Wagi użyteczności (EQ-5D) istotnie skorelowane z DLQI i nieistotnie skorelowane z PASI (p=0,16). 2. Wykazano możliwości predykcyjne EQ-5D na podstawie łącznej oceny wskaźników DLQI, PASI i HAQ (p<0,0001)	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację zależnej od stanów zdrowia wagi użyteczności
Weiss 2006	[161]	Badanie obserwacyjne 32 pacjentów włączonych do oceny skuteczności leczenia miejscowego łuszczycy. Metoda EQ-5D	14.-dniowa terapia preparatami stosowanymi miejscowo zwiększa wagi użyteczności o około 11,5%, z 0,78 przed leczeniem do 0,87 po leczeniu	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację zależnej od stanów zdrowia wagi użyteczności

Badanie	Ref.	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Komentarz
Rencz 2014	[186]	Badanie obserwacyjne 167 pacjentów włączonych do oceny aktualnej i oczekiwanej w przyszłości (po leczeniu) jakości życia. Metoda EQ-5D	1. Ustalono wyższą wagę użyteczności wśród pacjentów aktualnie stosujących leki biologiczne o 0,11 w odniesieniu innego leczenia systemowego; określono, że wśród pacjentów stosujących leki biologiczne oczekiwana jest stała poprawa jakości życia, utrzymująca się na poziomie wyższym niż w przypadku innych form leczenia systemowego; zaobserwowano, istotnie niższą wagę użyteczności w odniesieniu do wszystkich stanów wśród pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne łuszczycy. 2. Ustalono, że oczekiwana waga użyteczności wśród pacjentów z łuszczycą jest istotnie skorelowana m.in. z DLQI, PASI i aktualną wagą użyteczności	Brak dokładnych danych uniemożliwia estymację zależnej od stanów zdrowia wag użyteczności

Wszystkie zidentyfikowane źródła informacji potwierdzają wpływ leczenia biologicznego łuszczycy na wagi użyteczności, albo w ramach bezpośredniej oceny wyników odpowiednich kwestionariuszy, albo w ramach korelacji punktów końcowych badań klinicznych z wynikami użyteczności (przede wszystkim EQ-5D, ale również TTO i SG).

Mając na uwadze ograniczoną dostępność informacji na temat wyników zdrowotnych pacjentów z badań klinicznych (tylko zagregowane dane dotyczące prawdopodobieństwa redukcji wejściowej wartości wskaźników zaawansowania łuszczycy, bez możliwości wiarygodnej oceny zarówno PASI jak i DLQI wśród poszczególnych pacjentów znajdujących się w określonym momencie leczenia) w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące jakości życia raportowane jako zmiana wagi użyteczności zależna od stopnia redukcji wejściowej wartości PASI [69]-[74].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane raportowane w [69] mając na uwadze brak możliwości wytłumaczenia odmiennych zestawów wag użyteczności raportowanych w badaniach [73] i [74] (obydwa zestawy określone na podstawie takich samych źródeł pierwotnych) oraz niewielkie różnice z wagami użyteczności raportowanymi w [70]-[72].

Dodatkowo w badaniu [70]-[72] wykorzystano dane szcztane wykresu [69] w celu korelacji DLQI z EQ-5D podczas gdy autorzy analizy [69] dysponowali pełnym dostępem do analizowanych danych.

Uwzględnione w opracowaniu średnie wartości zmiany wagi użyteczności skorelowane z poziomem redukcji wejściowej wartości PASI zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zmiana wagi użyteczności uzależniona poziomem redukcji PASI.

Kategoria PASI	Woolacott, 2006 (DLQI do EQ-5D) [69]	NICE ustekinumab, 2009 (DLQI do EQ-5D) [70]-[72]	NICE ustekinumab, 2009 (SF-36 do SF-6D) [70]-[72]	Sizto, 2009 (dane EQ-5D) [73]; dodatkowe dane w [70]-[72]	Anis, 2011 (EQ-5D) [74]
PASI <50%	0,05	0,04	0,0016	0,06	0,04
50% ≤ PASI < 75%	0,17	0,17	0,0424	0,18	0,12
75% ≤ PASI < 90%	0,19	0,22	0,0970	0,18	0,12
PASI ≥ 90%	0,21	0,25	0,1276	0,31	0,21

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również scenariusz uwzględniający dane z [69] dotyczące pacjentów z najgorszą jakością życia w momencie rozpoczęcia terapii (4 kwartył DLQI; zmiana wag użyteczności wynosząca: +0,12; +0,29; +0,38; +0,49, dla poszczególnych poziomów redukcji PASI).

Mając na celu określenie wagi użyteczności każdego ze stanów niezbędna była ocena wejściowej wagi użyteczności (wagi użyteczności w momencie inicjalizacji leczenia biologicznego). W tym celu przeprowadzono agregację wejściowej wartości DLQI wśród pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w ramach badań klinicznych [78], [80]-[82], [84]. Wyniki agregacji zostały przekonwertowane na indeks EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w [70].

Z wykorzystaniem ww. informacji określono wagi użyteczności wszystkich stanów uwzględnionych w opracowaniu.

Podstawowe informacje zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Średnie wagi użyteczności analizowanych stanów klinicznych.

Stan	Woolacott, 2006 (DLQI do EQ-5D) [69]*	NICE ustekinumab, 2009 (DLQI do EQ-5D) [70]-[72]	NICE ustekinumab, 2009 (SF-36 do SF-6D) [70]-[72]	Sizto, 2009 (dane EQ-5D) [73]; dodatkowe dane w [70]-[72]	Anis, 2011 (EQ-5D) [74]
PASI <50%	0,69 / 0,76	0,68	0,64	0,70	0,68
50% ≤ PASI < 75%	0,81 / 0,93	0,81	0,68	0,82	0,76
75% ≤ PASI < 90%	0,83 / 1,00	0,86	0,73	0,82	0,76
PASI ≥ 90%	0,85 / 1,00	0,89	0,77	0,95	0,85
Nawrót**	0,64 / 0,64	0,64	0,64	0,64	0,64

* wariant analizy podstawowej określone wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w [69] / wyniki wśród pacjentów z najgorszą jakością życia (4 kwartyli DLQI); ** uwzględnia punkt początkowy stosowania leków biologicznych - moment włączenia do analizowanego programu lekowego oraz ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby.

Mając na uwadze dostępność dodatkowych źródeł informacji wskazujących zależną od stopnia nasilenia objawów łuszczycy wagę użyteczności [146], [153], [176], w ramach analizy wrażliwości również uwzględniono opcjonalne zestawy informacji.

Na uwagę zasługuje, że część ww. informacji dotyczy innych definicji stanów klinicznych niż uwzględniono w opracowaniu – uwzględniono informacje dotyczące zarówno wagi użyteczności zależnej od poziomu redukcji PASI [146] jak i informacje dotyczące zupełnie odmiennych stanów klinicznych, tj. kontrolowanej i niekontrolowanej łuszczycy definiowanej wyłącznie w odniesieniu do BSA [153] czy łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy definiowanej w oparciu o wskaźnik BSA i zakres widocznych zmian łuszczycowych u pacjenta [176].

Testowane wartości w ramach ww. scenariuszy analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej. Założono, że analizowane w modelu stany kliniczne odpowiadają stanom raportowanym w [153] i [176].

Tabela 22. Średnie wagi użyteczności testowane w ramach analizy wrażliwości.

Stan	Wagi użyteczności raportowane w [146]	Wyniki badania [153]*	Wyniki metody VAS [176]	Wyniki metody TTO [176]	Wyniki metody SG [176]
PASI <50%	0,56	0,45	0,35	0,59	0,62
50% ≤ PASI < 75%	0,75	0,45	0,52	0,79	0,78
75% ≤ PASI < 90%	0,93	0,88	0,71	0,89	0,82
PASI ≥ 90%	0,93	0,88	0,71	0,89	0,82
Nawrót**	0,56	0,45	0,35	0,59	0,62

* metoda TTO wśród pacjentów z łuszczycą; ** uwzględnia punkt początkowy stosowania leków biologicznych - moment włączenia do analizowanego programu lekowego oraz ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby.

Szczegółowe informacje związane z wagami użyteczności znajdują się w części 4. arkusza „Ustawienia” (wiersze od 63. do 81.) oraz częściach 2. i 7. arkusza „Listy” (wiersze z zakresów: 26.-48. i 101.-106.).

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Remsima® w leczeniu analizowanych pacjentów w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych – ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano w okresie od listopada 2014 roku do stycznia 2015 roku (z datą odjęcia 4 stycznia 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[49], [57], [141]-[144], [198] (styczeń 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztów towarzyszących realizacji programu lekowego dla łuszczycy plackowatej oraz kosztów dodatkowej opieki nad pacjentami spełniającymi kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego uwzględniono wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Dodatkowe leczenie” modelu decyzyjnego).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków,
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu lekowego,
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego,

- koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz
- koszt opieki wspomagającej/ dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2014 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia. Nie uwzględniono danych z 2015 roku, gdyż nie zostały one w pełni udostępnione [45].

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie dermatologii	8,42 PLN
Punkt za świadczenia z zakresu Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień (świadczenia psychologiczna)	8,03 PLN

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono arkuszu „Dodatkowe leczenie” modelu decyzyjnego.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt NFZ	Koszt pacjent	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	29,48 PLN	0,00 PLN	[46]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	58,96 PLN	0,00 PLN	[46]

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt NFZ	Koszt pacjent	Źródło
J39	5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	33	1716,00 PLN	0,00 PLN	[47]
Z25	5.31.00.0000025	Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry (PUVA)	1	8,42 PLN	0,00 PLN	[46]
-	-		1			
G18A	5.51.01.0007015	Przewlekłe choroby wątroby bez pw > 17 r.ż.	42	2184,00 PLN	0,00 PLN	[47]
A87A	5.51.01.0001088	Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.	31	1612,00 PLN	0,00 PLN	[47]
-	5.15.12.0000259	Porada psychologiczna	8	64,25 PLN	0,00 PLN	[141]
-	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00 PLN	0,00 PLN	[48]
-	5.08.07.0000003 / 5.08.07.0000001	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu / hospitalizacja związana z wykonaniem programu, za osobodzień	9	468,00 PLN	0,00 PLN	[48]
-	5.08.07.0000011	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	6,25	325,00 PLN	0,00 PLN	[48]
-	5.08.08.0000054	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	14,4	748,80 PLN	0,00 PLN	[49]
-	5.52.01.0001490	Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	2	104,00 PLN	0,00 PLN	[143]
-	5.53.01.0001436	Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia	1	Zgodnie z ceną leku	0,00 PLN	[142]

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczenioborca
Methotrexatum tabl. 10 mg	1 mg	0,0398	0,0427
Emolienty [39]	1 mg maści/ 1ml emulsji	0,0000	0,1255
betametazon + kalcypotriol lub klobetazol lub betametazon + kwas salicylowy; maść	30 mg maści	0,0000	58,5560
betametazon + kalcypotriol, żel	30 mg żelu	0,0000	125,3500
Ciclosporinum kaps. 100 mg	1 mg	0,0530	0,0022
Acitretinum kaps. 25 mg	1 mg	0,1656	0,0074
Mometazon, maść	30 mg maści	0,0000	24,9725
Hydrocortisonum krem	1 mg maści	0,1240	0,1620
Cignolina, maść robiona*	1 mg maści	0,7180	0,0320
Maści natłuszczające robione*	1 mg maści	0,8680	0,0320

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Kalcypotriol	1 mg	0,0000	2,1962
Clobetasolum	1 mg	0,2244	0,2500
Fluocynolon	1 mg	0,0000	1,3447
Betametazon + gentamycyna	1 mg	0,0000	1,5880
Doxycyclinum 100 mg	1 mg	0,0036	0,0036
Cefuroximum 500 mg inj.	1 mg	0,0040	0,0092
Itraconazolium 100 mg	1 mg	0,0165	0,0168
Methoxsalenum 10 mg	1 mg	0,0247	0,0106

* na podstawie informacji od eksperta 3.; por. rozdział 12.1.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Dodatkowe leczenie” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-wrzesień 2014 roku [42].

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Remsima[®] w ramach istniejącej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

Sugerowany sposób refundacji uwzględnia rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Remsima[®] znajdującego się w części B Wykazu refundowanych leków („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), w grupie limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, [REDACTED]

W chwili obecnej wnioskowana technologia wyznacza limit finansowania w grupie limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, co oznacza, że pozostałe produkty lecznicze infliksymabu (Remicade[®], Inflectra[®]) nie mogą być sprzedawane po cenach wyższych niż limit finansowania wyznaczany przez cenę Remsima[®] [30], [37].

[REDACTED]

Tabela 26. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Remsima®.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt opcjonalnych technologii lekowych, określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37], został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 27. Uwzględniony w ramach analizy podstawowej koszt jednostkowy adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu.

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
Adalimumab	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4 363,63 PLN	54,5454 PLN
Etanercept	Enbrel®, 4 jedn. po 50 mg*	4 195,80 PLN	20,9790 PLN
	Enbrel®, 4 jedn. po 25 mg	2 097,90 PLN	20,9790 PLN
Ustekinumab	Stelara®, jedn. z 45 mg	14 628,60 PLN	325,0800 PLN

* ważony liczbą refundowanych opakowań w okresie sty - wrz 2014 roku [42] średni koszt opakowania zawierającego 4 amp.-strz. lub wstrzykiwacze półautomatyczne.

Mając na uwadze, iż rzeczywisty koszt leków stosowanych w programach lekowych w Polsce może być niższy ze względu na: maksymalny charakter cen i limitów leków z części B Wykazu (producent lub hurtownik ma możliwość sprzedaży leków po cenach niższych niż urzędowe); bezpośrednią sprzedaż producenta do szpitali (jeżeli producent nie posiada hurtowni lub statusu podmiotu prowadzącego obrót hurtowy, sprzedaż bezpośrednia nie będzie uwzględniać marży hurtowej i tym samym koszt refundacji NFZ nie będzie uwzględniał marży hurtowej); obecność porozumień podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obniżających koszt jednostkowy terapii, w ramach analizy wrażliwości koszt jednostkowy opcjonalnych technologii lekowych określono w ramach dwóch dodatkowych wariantów:

rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2013 roku [43] i rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2014 roku (dane z okresu styczeń – wrzesień) [42].

Danych dotyczących rzeczywistych kosztów komparatorów nie uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż teoretycznie istnieje możliwość realizacji porozumień podziału ryzyka obniżających koszt terapii tylko w wybranych programach lekowych i nie istnieją wiarygodne informacje pozwalające stwierdzić, czy niższy koszt np. etanerceptu i adalimumabu dotyczy również programu lekowego dla łuszczycy plackowatej. Co więcej wnioskowany sposób refundacji dotyczy maksymalnych cen Remsima[®], a obniżenie kosztu wnioskowanej technologii lekowej w wyniku sprzedaży leku po niższej cenie przez producenta czy hurtownika, czy bezpośrednia sprzedaż leku przez producenta do szpitali również może być obserwowana w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego dla pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Przedstawiony aspekt potwierdza analiza średniego kosztu opakowania Remsima[®] w okresie od stycznia do końca września 2014 roku (koszt opakowania na poziomie 1323,40 PLN przy limicie finansowania wynoszącym 1508,22 PLN) [42].

Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości uwzględniającej „rzeczywisty” koszt komparatorów, przy ocenie kosztu jednostkowego produktu Remsima[®] uwzględniono również redukcję wynikającą ze sprzedaży leków po cenie niższej niż urzędowa (analogicznie jak dla pozostałych interwencji).

Mając na uwadze konieczność kalkulacji progowych cen zbytu (por. rozdział 3.4.) również przy uwzględnieniu rzeczywistych cen leków, w analizie założono, że zdefiniowana rzeczywista cena sprzedaży leku Remsima[®] do szpitali będzie miała charakter względny, [REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że przy kalkulacji progowych cen zbytu netto wnioskowanej technologii pominięto obecność innych leków infliksymabu w grupie, tj. określono progowe ceny zbytu netto ocenianego leku również, jeżeli przekraczały one wysokość cen preparatów Remicade[®] i Inflectra[®]. [REDACTED]

Ze względu na brak danych na temat wykorzystania poszczególnych preparatów infliksymabu (Remsima®, Remicade®, Inflectra®) w ramach świadczenia 5.53.01.0001436, w ramach analizy wrażliwości koszt infliksymabu stosowanego objęty tym świadczeniem został określony również na poziomie średniego kosztu ważonego liczbą zrefundowanych opakowań wszystkich preparatów infliksymabu (2118,87 PLN przy uwzględnieniu danych z 2013 roku – tylko Remicade® i 1471,94 PLN przy uwzględnieniu danych z okresu styczeń-wrzesień 2014 roku – wszystkie produkty).

Uwzględniony w ramach analizy wrażliwości koszt jednostkowy analizowanych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych – warianty analizy wrażliwości.

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
Koszty jednostkowe z 2013 roku [43]			
Adalimumab	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4140,28 PLN	51,7536 PLN
Etanercept	Enbrel®, 4 jedn. po 50 mg*	3803,62 PLN	19,0181 PLN
	Enbrel®, 4 jedn. po 25 mg	1956,86 PLN	19,5686 PLN
Ustekinumab	Stelara®, jedn. z 45 mg	11 395,76 PLN	253,2390 PLN
Infliksymab	Remsima®, jedn. 100mg	Nie dotyczy**	Nie dotyczy**
	Wszystkie leki, jedn.100 mg	2118,87 PLN	21,1887 PLN
Koszty jednostkowe z okresu sty-wrz 2014 roku [42]			
Adalimumab	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4130,93 PLN	51,6366 PLN
Etanercept	Enbrel®, 4 jedn. po 50 mg*	3883,95 PLN	19,4198 PLN
	Enbrel®, 4 jedn. po 25 mg	1942,19 PLN	19,4219 PLN
Ustekinumab	Stelara®, jedn. z 45 mg	11 358,72 PLN	252,4160 PLN
Infliksymab	Remsima®, jedn. 100mg	1323,40 PLN	13,2340 PLN
	Wszystkie leki, jedn.100 mg	1471,94 PLN	14,7194 PLN

* ważony liczbą refundowanych opakowań w okresie sty - sie 2014 roku [42] średni koszt opakowania zawierającego 4 amp.-strz. lub wstrzykiwacze półautomatyczne; ** brak sprzedaży, uwzględniono dane z 2014 roku.

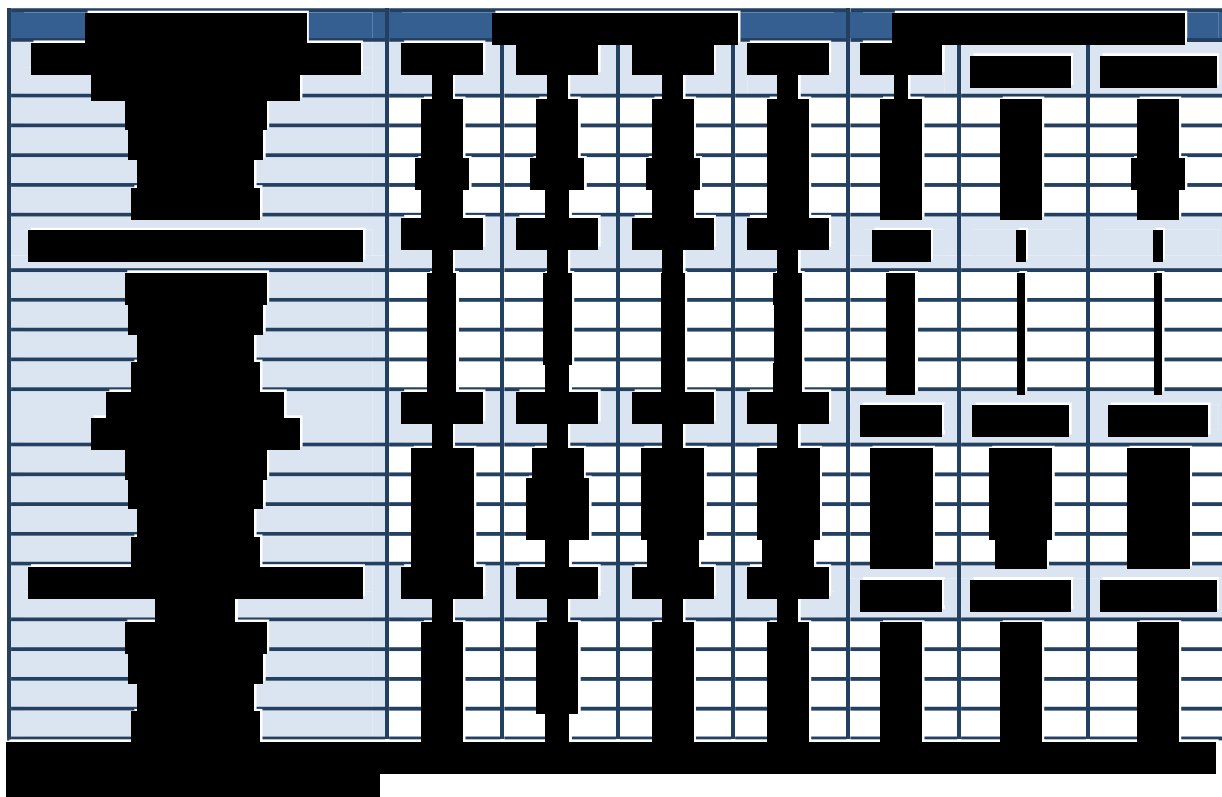
Szczegółowe informacje związane z kosztami jednostkowymi analizowanych leków znajdują się w części 7. arkusza „Ustawienia” (wiersze od 186. do 205.) oraz części 1. arkusza „Listy” (wiersze od 2. do 25.).

3.7.2.2. KOSZT TOWARZYSZĄCY ANALIZOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego dla łuszczycy plackowatej dokonano przy uwzględnieniu wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych, a także przy uwzględnieniu częstotliwości podawania porównywanych interwencji (por. rozdziały: 2.2. i 2.3.).

Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie odbywania wizyt związanych z realizacją programu lekowego dla łuszczycy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki części drugiej badania kwestionariuszowego – wizyty w szpitalu związane z realizacją leczenia biologicznego łuszczycy. Bd – brak danych.



Na podstawie przedstawionych informacji, oraz przy uwzględnieniu częstotliwości dawkowania porównywanych leków, częstotliwość odbywania wizyt/pobytów w szpitalu w trakcie stosowania porównywanych interwencji została zdefiniowana w następujący sposób:

- „co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze” w przypadku infliksymabu;
- „przy każdym podaniu leku” w przypadku adalimumabu;
- „co tydzień” w przypadku etanerceptu;
- „co 12 tygodni lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze” w przypadku ustekinumabu.

Odpowiedzi dotyczące etanerceptu najprawdopodobniej dotyczą aktualnej formy finansowania w ramach świadczeń szpitalnych i na tej podstawie uwzględniono wizyty raz na tydzień dla etanerceptu; dla ustekinumabu – co 12 tygodni lub przy każdym podaniu jeżeli częstsze; dla pozostałych leków – co 4 tygodnie lub przy każdym podaniu leku jeżeli częstsze niż 4 tygodnie (dla adalimumabu jest to równoznaczne z przyjęciem odbywania wizyt przy każdej dawce leku).

Zestawienie tak określonej średniej częstotliwości odbywania wizyt w szpitalu, ze średnią częstotliwością wskazaną przez ekspertów klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Modelowana częstotliwość odbywania wizyt w szpitalu.

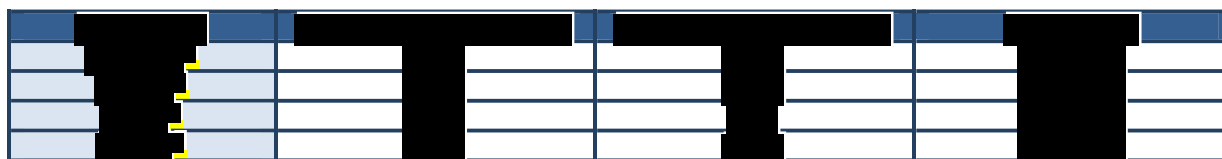


W ramach analizy wrażliwości testowano inne scenariusze częstotliwości odbywania wizyt/pobyków w szpitalu w trakcie leczenia biologicznego łuszczycy – uwzględniono „przy każdym podaniu leku” dla wszystkich interwencji oraz „co 4 tygodnie” dla wszystkich interwencji.

Przy ocenie kosztu wizyty/pobytu w szpitalu uwzględniono odsetek porad ambulatoryjnych (5.08.07.0000004) dla każdej interwencji oraz przyjęto jednodniową hospitalizację w przypadku wizyt rozliczanych inaczej niż w ramach świadczenia 5.08.07.0000004.

Średni koszt wizyty/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym łuszczycy plackowatej został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 31. Średni koszt wizyty/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym łuszczycy.



W opracowaniu uwzględniono również koszt diagnostyki w programie (5.08.08.0000054; roczny ryczałt na poziomie 748,80 PLN, czyli około 57,40 PLN w cyklu 4-tygodniowym) oraz koszt kwalifikacji do programu ustalony na poziomie 325 PLN (5.08.07.0000011).

Założono, że zarówno koszt diagnostyki w proponowanym programie jak i koszt kwalifikacji do proponowanego programu będzie taki sam jak w przypadku istniejącego programu lekowego dotyczącego ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Co więcej założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, jak i pozostałe działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym łuszczycy plackowatej nie będą generować

dodatkowego kosztu dla NFZ czy świadczeniobiorcy. Jest to zgodne z opinią ekspertów klinicznych (por. rozdział 2.5.) jak i wynikami oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych interwencji przedstawionymi w Analizie klinicznej [41].

Szczegółowe informacje związane z kosztami realizacji programu lekowego dla łuszczycy znajdują się w części 8. arkusza „Ustawienia” (wiersze od 206. do 254.) oraz części 14. arkusza „Listy” (wiersze od 188. do 215.).

3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji. W trakcie przeglądu medycznych baz danych oraz innych zasobów internetowych odnaleziono wyłącznie wyniki internetowego badania ankietowego [119] wskazującego na wysoką różnorodność preparatów stosowanych przez pacjentów z łuszczycą w Polsce.

Mając powyższe na uwadze, oceny dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji dokonano w ramach drugiej części badania ankietowego (por. rozdział 12.1.).

Ekspertów poproszono o wskazanie świadczeń medycznych rozliczanych wśród pacjentów: A. w trakcie stosowania leków biologicznych w programie (A); po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego (B; np. podczas remisji) oraz w przypadku braku możliwości stosowania leków biologicznych (C; np. pacjent wykluczony z programu ze względu na brak odpowiedzi, nietolerancję leków biologicznych).

Szczegółowe informacje na temat wskazywanych zasobów zamieszczono w arkuszu „Dodatkowe leczenie” modelu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono podsumowanie.

Przedstawione informacje zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę przedziału ufności dla wyników badania kwestionariuszowego, określoną przy uwzględnieniu rozkładu gamma.

[REDACTED]

Najwyższy udział wśród schematów standardowego leczenia miały: stosowanie metotreksatu (wskazywany średnio u 17% pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, 28% po zakończeniu skutecznego leczenia oraz 25% pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych), fototerapia (wskazywana średnio u 0% pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, 21% po zakończeniu skutecznego leczenia oraz 23% pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych) i stosowanie cyklosporyny A (wskazywanej średnio u 0% pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, 6% po zakończeniu skutecznego leczenia oraz 14% pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych).

Szczegółowe informacje związane z kosztami dodatkowej opieki znajdują się w części 8D arkusza „Ustawienia” (wiersze od 235. do 250.) oraz arkusza „Dodatkowe leczenie”.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia z redukcją wejściowej wartości PASI o $\geq 90\%$, lat życia z redukcją wejściowej wartości PASI o $\geq 75\%$ i lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

[REDACTED]

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

Każdego cyklu horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:



3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametry	Wartość	Opis
AW1	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio:	0% i 0%	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytocznymi AOTMiT [1]; por. rozdział 3.8.
AW2		5% i 5%	
AW3		5% i 0%	
AW9	Maksymalna długość stosowania infliksymabu w programie	12 cykli (48 tyg.)	
AW10	Odsetek wykorzystania danego schematu dawkowania etanerceptu	100% 50mg 1 w tyg.	Por. rozdział 2.3.
AW11		100% 50mg 2 w tyg.	
AW12		100% 25mg 2 w tyg.	
AW13		Średnia z opinii ekspertów	
AW14	Średnia masa ciała pacjenta:	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 2.4
AW15		górną granica 95% CI	
AW16	Wejściowy wiek pacjenta	dolna granica 95% CI	
AW17		górną granica 95% CI	
AW18	Odsetek kobiet	dolna granica 95% CI	
AW19		górną granica 95% CI	
AW20	Alternatywne źródła informacji na temat wpływu odpowiedzi na leczenie na jakość życia pacjenta	NICE ustekinumab, 2009 (DLQI do EQ-5D) [70]-[72]	Por. rozdział 3.6.3.
AW21		NICE ustekinumab, 2009 (SF-36 do SF-6D) [70]-[72]	
AW22		Sizto, 2009 (dane EQ-5D) [73]; dodatkowe dane w [70]	
AW23		Anis, 2011 (EQ-5D) [74]	
AW24		Dane z [69] wśród pacjentów z najgorszą jakością życia (4 kwartył DLQI) w momencie rozpoczęcia terapii (+0,12; +0,29, +0,38, +0,49)	
AW25		Wagi użyteczności raportowane w [146]: wyniki badania [153] z założeniami autorów [146]	
AW26		Wyniki badania [153]- metoda TTO wśród pacjentów z łuszczycą (0,88 i 0,45)	
AW27		Wyniki metody VAS z założeniem, że analizowane stany redukcji PASI odpowiadają stanom BSA z badania [176]	
AW28		Wyniki metody TTO z założeniem, że analizowane stany redukcji PASI odpowiadają stanom BSA z badania [176]	
AW29		Wyniki metody SG z założeniem, że analizowane stany redukcji PASI odpowiadają stanom BSA z badania [176]	
AW30	Skuteczność kliniczna - ocena RD na podstawie wyników adiestrowanych porównań pośrednich [41]		Por. rozdział 3.6.1.
AW31	Skuteczność kliniczna - ocena OR Peto na podstawie wyników adiestrowanych porównań pośrednich [41]		
AW32	Skuteczność kliniczna - ocena OR na podstawie wyników adiestrowanych porównań pośrednich [41]		
AW33	Prawdopodobieństwo rezygnacji w cyklu w grupie infliksymabu	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.6.2.
AW34		górną granica 95% CI	
AW35	Brak różnic w ryzyku dyskontynuacji leczenia z powodu działań		

Nr	Parametry	Wartość	Opis
	niepożądanych (OR=1 dla porównań)		
AW36	OR rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania infliksymabu z pozostałymi lekami biologicznymi	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.5.2.4.
AW37		górną granicą 95% CI	
AW38	Opcjonalne źródła informacji na temat czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu etanerceptu	[86]	
AW39		[101]	
AW40	Brak różnic w czasie do nawrotu pomiędzy lekami biologicznymi (RR =1)		
AW41	Brak możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu w okresie 20 tygodni od zakończenia leczenia [111]		
AW42	Odsetek pacjentów z PASI z zakresu <50%;75%) z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt.	0% (założenie większości analiz ekonomicznych)	Por. rozdział 3.5.2.1.
AW43		dolna granica 95% CI	
AW44		górną granicą 95% CI	
AW45		około 96% (wyniki badania [78])	
AW46	Ryzyko wtórnej utraty odpowiedzi w cyklu	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.5.2.3.
AW47		górną granicą 95% CI	
AW48	Odsetek pacjentów z sukcesem terapeutycznym odpowiednio w grupie pacjentów z red. PASI o $75\% \leq \text{PASI} < 90\%$ i $\geq 90\%$	0% - 0%	Por. rozdział 3.5.2.2.
AW49		dolna granica 95% CI	
AW50		górną granicą 95% CI	
AW51	Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych	Ceny jednostkowe w 2013 roku [43]	Por. rozdział 3.7.2.1.
AW52		Ceny jednostkowe w I-IX 2014 roku [42]	
AW53	Częstotliwość odbywania wizyt w trakcie zastosowania komparatorów	"przy każdym podaniu leku" dla wszystkich komparatorów	Por. rozdział 3.7.2.2.
AW54		"co 4 tygodnie" dla wszystkich komparatorów	
AW55	Odsetek porad ambulatoryjnych przy podaniu Remsima	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.7.2.2.
AW56		górną granicą 95% CI	
AW57	Odsetek porad ambulatoryjnych przy podaniu/wydaniu wszystkich komparatorów	dolna granica 95% CI	
AW58		górną granicą 95% CI	
AW59	HR wystąpienia zgonu wśród pacjentów z poważną łuszczycą	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.5.2.5.
AW60		górną granicą 95% CI	
AW61	Koszt opieki nad pacjentem w cyklu - perspektywa NFZ	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.7.3.
AW62		górną granicą 95% CI	
AW63	Koszt opieki nad pacjentem w cyklu - perspektywa świadczeniobiorcy	dolna granica 95% CI	
AW64		górną granicą 95% CI	
AW65	Skrajne scenariusze skuteczności klinicznej - parametry określające prawdopodobieństwo uzyskania zdefiniowanych poziomów red. PASI	UCI dla Remsima, LCI dla komparatorów	Por. rozdział 3.6.1.
AW66		LCI dla Remsima, UCI dla komparatorów	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów analizę wrażliwości przeprowadzono wyłącznie dla: stopy dyskontowej dla kosztów równej 0% oraz rzeczywistych kosztów analizowanych leków (por. rozdział 3.7.2.1.).

3.9.2. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziale 3.9.1 zakresu zmienności (uwzględniono 95% CI na podstawie, którego określono błąd standardowy wykorzystany przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa).

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszu „Ustawienia”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

3.10. **WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO**

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy kosztów-efektywności zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 3.5.-3.7.):

- brak wpływu historii leczenia pacjenta (wyników zdrowotnych poprzedniego kursu leczenia w programie) na prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiednich poziomów redukcji wejściowej wartości PASI – założenie związane z wyborem modelu Markowa i brakiem informacji umożliwiających przeprowadzenie bardziej złożonego modelowania (w praktyce może być obserwowany większy efekt terapeutyczny wśród pacjentów, u których poprzedni kurs terapii w programie zakończył się sukcesem – remisją lub co najmniej zadowalającą odpowiedzią w maksymalnym okresie nieprzerwanego leczenia);
- modelowanie odpowiedzi na leczenie (redukcja wejściowej wartości PASI) i dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych przeprowadzono niezależnie uwzględniając dwa nieskorelowane ze sobą efekty stosowanych leków (dla pełnej populacji ITT są to dwa efekty wykluczające się gdyż z reguły autorzy badań, pacjentów utraconych z obserwacji traktują jako pacjentów bez odpowiedzi, tj. w ramach kalkulacji n/N gdzie n – to liczba pacjentów z odpowiedzią a N – to liczba pacjentów z populacji zgodnej z intencją leczenia, ITT);

- nie przeprowadzono modelowania sekwencyjnego umożliwiającego przejście pacjentów pomiędzy różnymi schematami terapeutycznymi – założono, że w przypadku dyskontynuacji leczenia z powodu innego niż zgon, remisja, lub zakończenie maksymalnego okresu terapii (tj. dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych lub braku odpowiedzi na leczenie), u pacjenta stosowana jest wyłącznie opieka wspomagająca, w tym kolejne próby standardowego leczenia ogólnego (w praktyce klinicznej pacjent z analizowanej populacji może rozpocząć leczenie z wykorzystaniem innego schematu);
- modelowanie naturalnego przebiegu choroby/leczenia w programie zostało przeprowadzone przy braku długookresowych informacji dotyczących wyników zdrowotnych analizowanych leków stosowanych w schemacie „przerywanym” przy uwzględnieniu kryteriów dyskontynuacji i ponownego zastosowania leku w programie charakterystycznych dla warunków polskich (wykorzystano niepełne, opublikowane informacje częściowo zbieżne z definicją zdarzeń w proponowanym programie lekowym – dane te zostały zatwierdzone przez większość ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, niemniej jednak nie ma jednoznacznego potwierdzenia, że odzwierciedlają one wyniki leczenia łuszczycy plackowatej obserwowane w praktyce klinicznej w Polsce; przykład: ryzyko nawrotu, ryzyko konieczności ponownego włączenia do programu);
- modelowano dodatkowy efekt kliniczny analizowanych leków w okresie ich stosowania (po 4 tygodniach leczenia) oraz po zakończeniu skutecznego leczenia w programie – tym samym zakładano, że korzystny wpływ leczenia utrzyma się przez okres dłuższy niż okres ekspozycji na dany lek;
- nie uwzględniono wpływu analizowanych leków na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy zgonu z ich powodu pomimo informacji wskazujących znaczenie leczenia biologicznego w zapobieganiu tych zdarzeń;
- ze względu na brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów, przy ocenie wyników użyteczności poczyniono szereg założeń, przyjmując m.in., że wzrost wag użyteczności nie zależy od leku tylko od względnego parametru skuteczności (względnej zmiany wejściowej wartości PASI);
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa większości parametrów;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”.

Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki CEA” z uwzględnieniem zmian) tylko dla jednego leku biologicznego (Remsima®) w ramach analizy kosztów-efektywności, ale dla wszystkich interwencji w ramach analizy minimalizacji kosztów (arkusz „Wyniki CMA”).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu należy zaktualizować wyniki analizy kosztów-efektywności (arkusz "Wyniki CEA") poprzez uruchomienie odpowiedniego makra przyciskami „GENERUJ WYNIKI DLA WSZYSTKICH LEKÓW BIOLOGICZNYCH”.

Niemniej jednak wszystkie pozostałe procedury udostępnione w modelu (analizy wrażliwości) zawierają procedury dokonujące oceny wyników dla wszystkich analizowanych leków.

Przyciski w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwiają nawigację po modelu (przycisk „Przejdź do”) lub powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj ustawienia”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

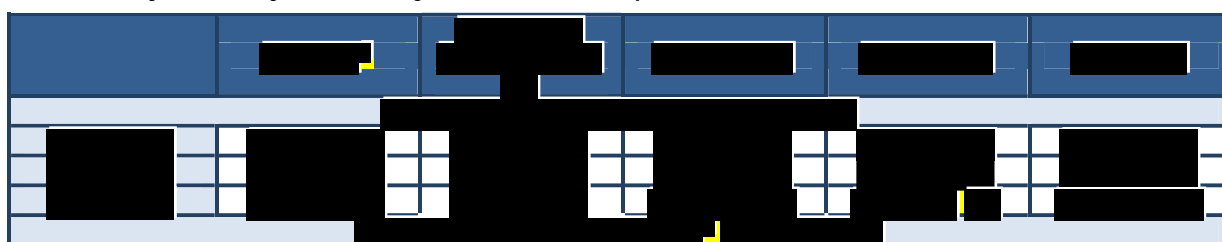
4.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Uwzględniono 100% adherencję pacjentów do zalecanego schematu dawkowania poszczególnych leków przez cały zdefiniowany okres aktywnego leczenia w programie.

Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ świadczeniobiorca nie uczestniczy w kosztach analizowanych leków (taki sam koszt leku z perspektywy wspólnej).

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.



Zestawienie kosztów leków biologicznych w maksymalnym okresie ich podawania w programie lekowym, przy pominięciu potencjalnych różnic w efektach i wynikającej z nich różnej długości terapii, wykazało, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego, przy uwzględnieniu urzędowych cen leków wiąże się z:

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Zestawienie kosztów-konsekwencji stosowania porównywanych technologii lekowych w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatej w horyzoncie trwania życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z:

■ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

Stosowanie infliksymabu wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie i osiągnięcia odpowiednich poziomów redukcji PASI wśród leczonych pacjentów, ale wiąże się z wyższym ryzykiem zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych w odniesieniu do ustekinumabu. Efektem tego jest większa liczba pacjentów zaprzestających terapii infliksymabem niż ustekinumabem, ale też lepsze efekty stosowania infliksymabu wśród pacjentów pozostających na terapii. W zależności od tego czy różnica w efektach obserwowanych wśród pacjentów kontynuujących leczenie kompensuje brak efektów wśród pacjentów zaprzestających leczenia z powodu działań niepożądanych, ustekinumab może okazać się bardziej skuteczny od infliksymabu w długim horyzoncie czasowym [REDACTED] ze względu na terapię u większego odsetka pacjentów i brak możliwości skompensowania tego aspektu poprzez zwiększone prawdopodobieństwo odpowiedzi wśród pacjentów kontynuujących leczenie.

Dodatkowo pomiędzy ww. interwencjami występuje różnica w momencie oceny skuteczności klinicznej i zaprzestania leczenia u pacjentów niespełniających kryteriów kontynuacji (14. vs. 28. tydzień). W przypadku ustekinumabu pacjenci nieodpowiadający doznają niewielkich korzyści z leczenia przez okres dłuższy o 14 tygodni w odniesieniu do infliksymabu, czego efektem jest większa liczba QALY wśród nieodpowiadających, ale również wyższy koszt realizacji programu.

Przedstawione aspekty sprawiły, że liczba lat życia skorygowanych o jakość oraz liczba lat życia z redukcją wejściowej wartości PASI o $\geq 75\%$ malała w następującej kolejności: ustekinumab, infliksymab, adalimumab i etanercept.

W przypadku liczby lat życia z redukcją wejściowej wartości PASI o $\geq 90\%$, różnica w efektach infliksymabu i ustekinumabu pozwoliła wnioskowanej technologii skompensować utratę efektów związaną z wyższym ryzykiem dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych. Liczba lat życia z redukcją wejściowej wartości PASI o $\geq 90\%$ malała w następującej kolejności: infliksymab, ustekinumab, adalimumab i etanercept.

Przedstawione różnice w efektach zdrowotnych potwierdzają również wyniki analizy kosztów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy świadczeniobiorcy zaobserwowano:



Wyższa skuteczność przełożyła się na niższe koszty dodatkowego leczenia pacjentów z analizowanej populacji, ale również się na wyższe koszty realizacji programu lekowego.

Stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu jej finansowania wiązało się z: niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w odniesieniu do ustekinumabu i adalimumabu oraz wyższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w odniesieniu do etanerceptu.

Z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej różnica w całkowitych kosztach stosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wyniosła odpowiednio:



w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.



Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Remsima®, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych na proponowanych zasadach i w horyzoncie trwania życia:

[Redacted text block]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

4.2.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (0% stopa dyskontowa dla kosztów).

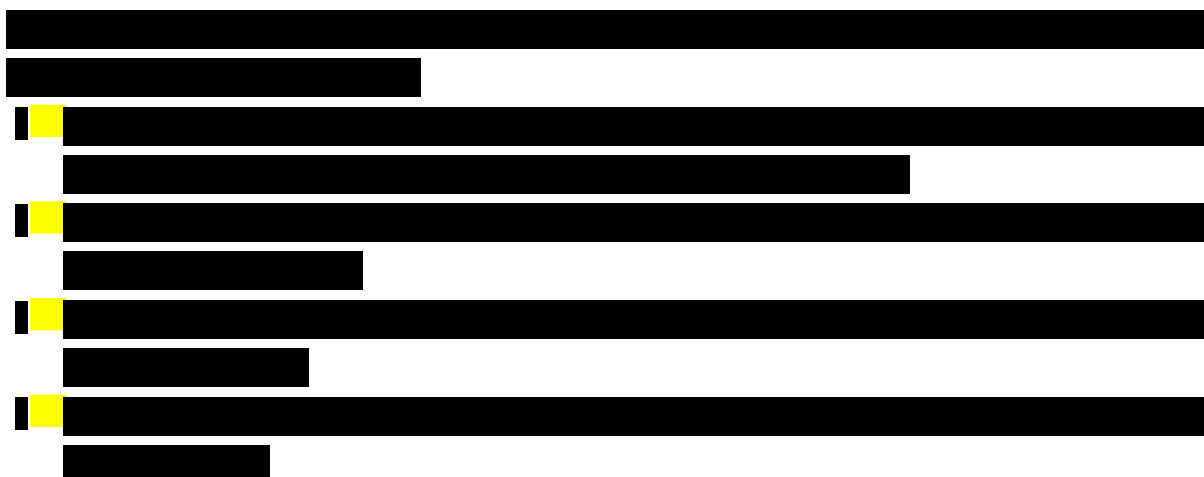
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted text block]

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt leków w 2013 roku). Czerwoną czcionką zaznaczono wyniki niekorzystne dla wnioskowanej technologii.

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt leków w sty-wrz 2014 roku). Czerwoną czcionką zaznaczono wyniki niekorzystne dla wnioskowanej technologii.

[Redacted text block]



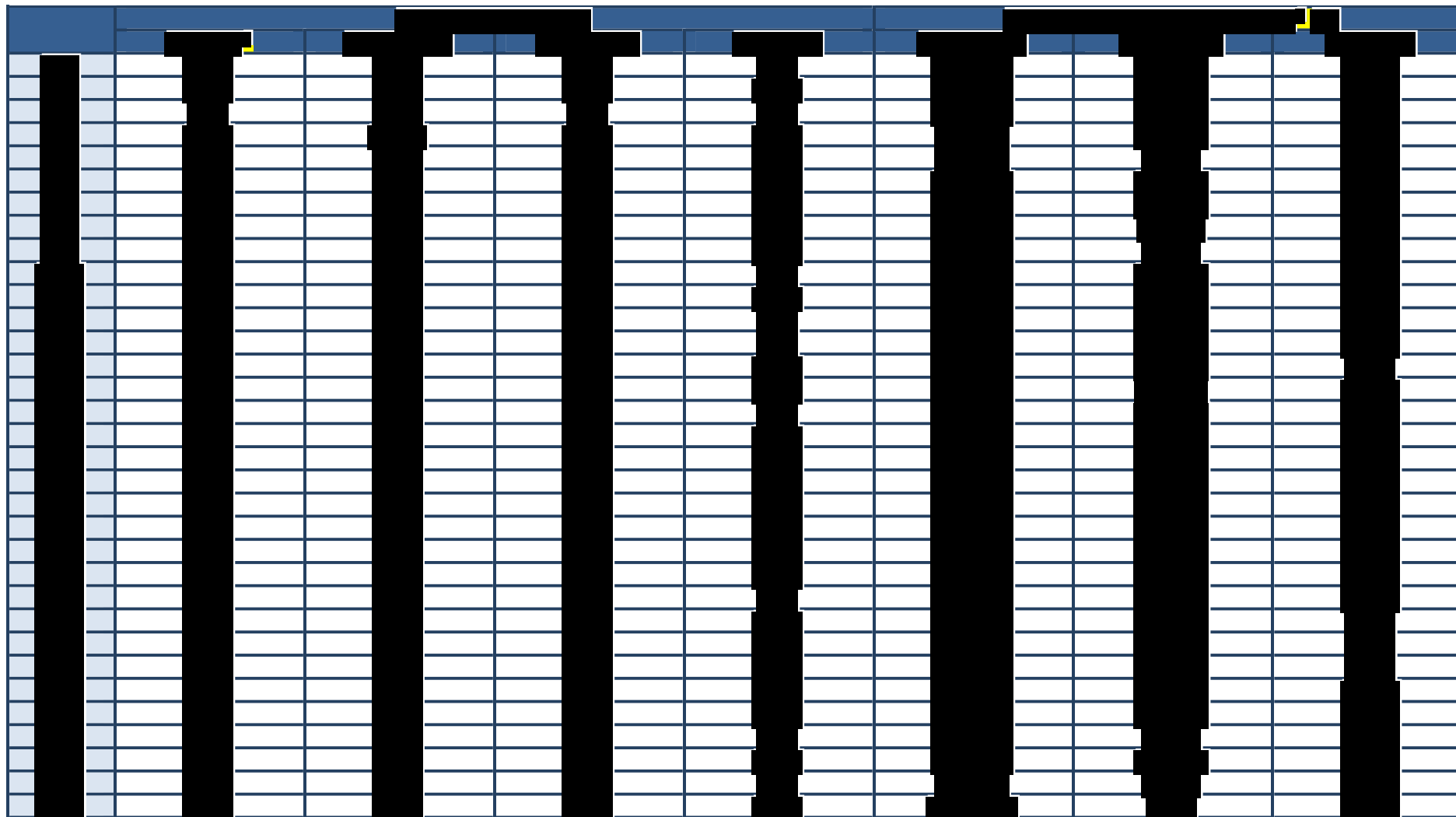
4.2.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 39. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.



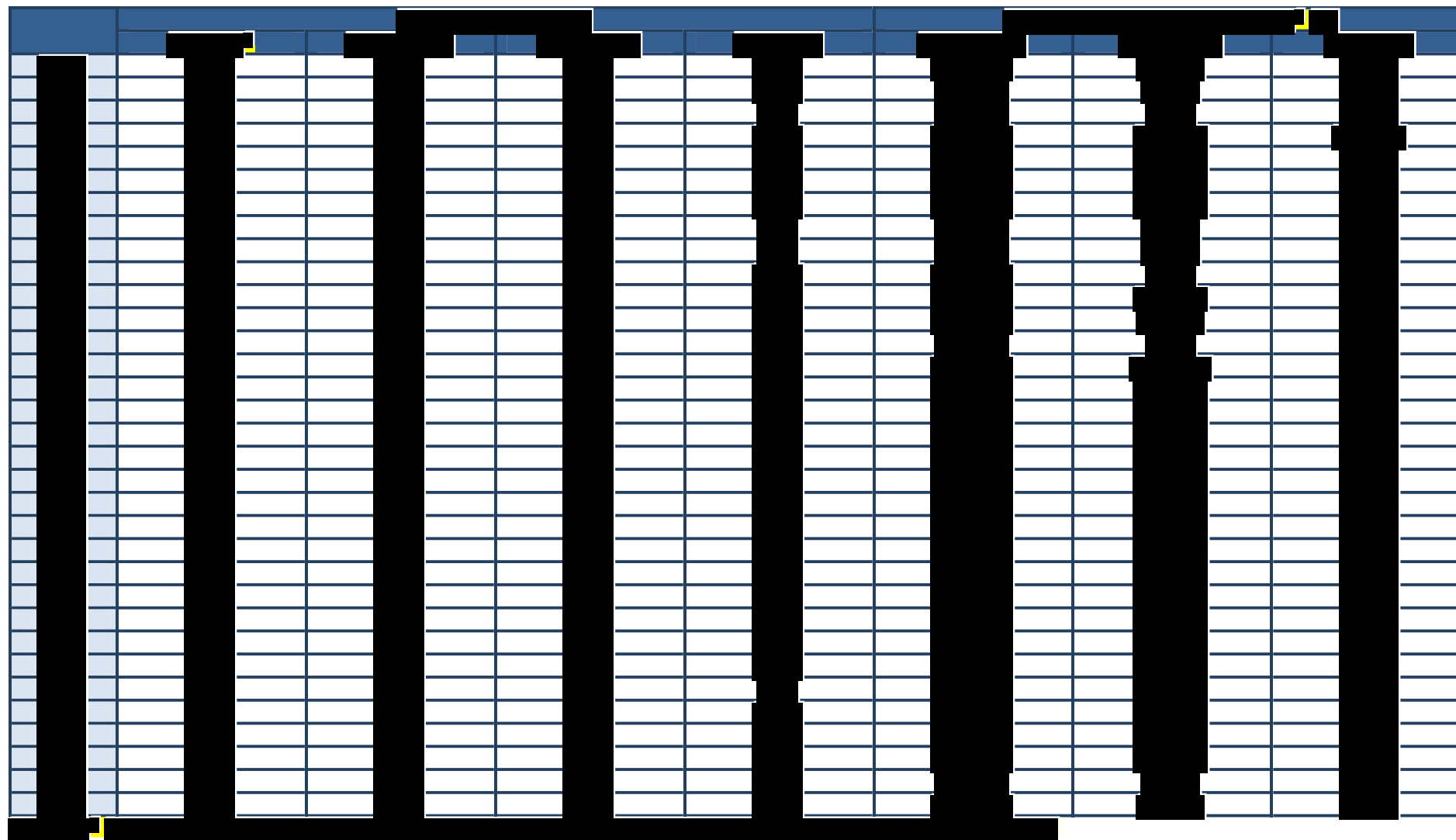
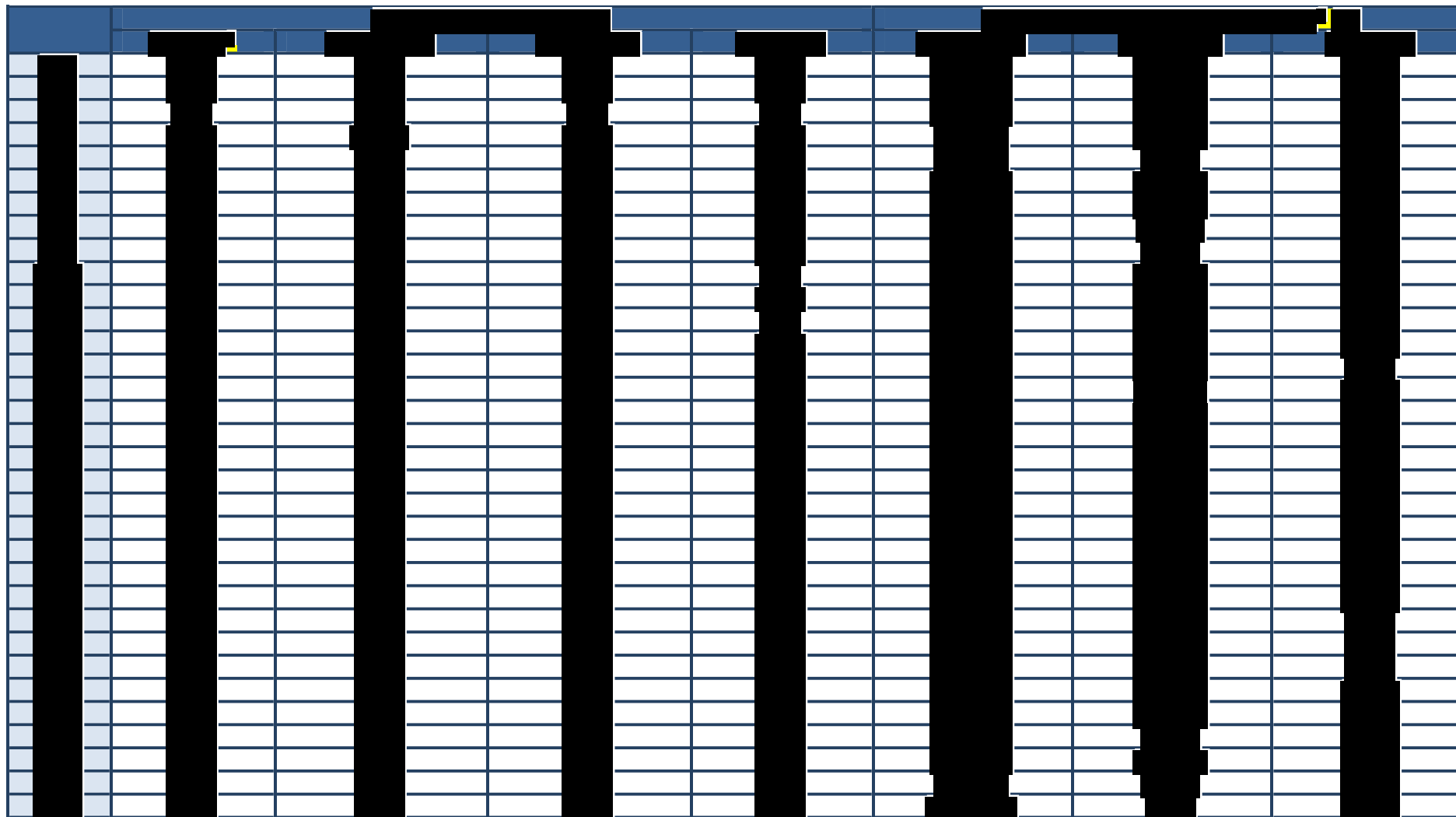
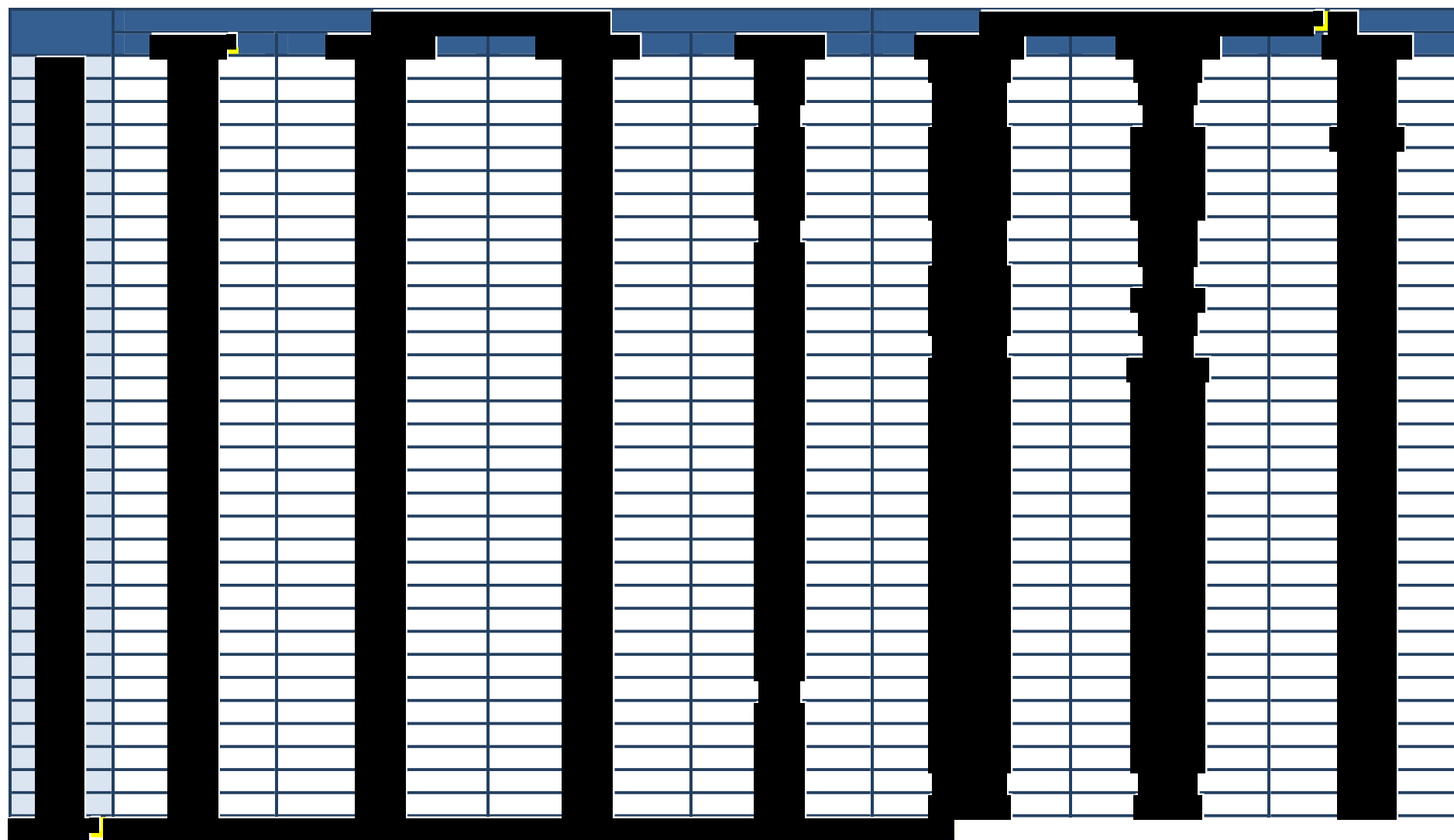


Tabela 40. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.





Charakterystykę scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.9.1.

[Redacted content]



Zaobserwowano, że faworyzowana może być interwencja, która wiąże się z niższą skutecznością kliniczną, tj. interwencja cechująca się niższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie i tym samym niższym prawdopodobieństwem kontynuacji leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Przedstawiony aspekt wynika z natury leczenia biologicznego łuszczycy oraz również z ograniczeń zastosowanego modelu ekonomicznego. Brak uwzględnienia sekwencyjności leczenia, a także fakt, iż leczenie biologiczne jest najdroższą opcją terapeutyczną łuszczycy plackowatej wpływa na ww. aspekt.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany progowych cen zbytu netto zarówno dla kryterium bezwzględnego jak i względnego – zmiana o co najmniej $\pm 5\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej) mają założenia dotyczące: horyzontu czasowego, momentu oceny skuteczności i okresu maksymalnego podawania leku w programie, założeń dotyczących wag użyteczności, dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i braku lub utraty odpowiedzi na leczenie (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) oraz kosztu analizowanych leków (wysokość kosztu jednostkowego, schemat dawkowania etanerceptu i masa ciała pacjenta).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu generowała zmianę wyników nieprzekraczającą $\pm 5\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku uwzględnienia rzeczywistych cen jednostkowych analizowanych leków (por. rozdział 3.7.2.1.).

[REDACTED]

[REDACTED] Model skonstruowano w ten sposób, że przy dłuższej jednorazowej ekspozycji na lek u większego odsetka pacjentów wystąpią zdarzenia dyskwalifikujące z dalszego stosowania leczenia biologicznego (działania niepożądane, utrata odpowiedzi), przy braku manifestacji dodatkowych efektów zdrowotnych jaki miała by część tych pacjentów w przypadku zakończenia w krótszym czasie. Klincznym wytłumaczeniem tego aspektu może być wzrost poziomu przeciwciał neutralizujących działanie leku [195], [196] i/albo wyższe ryzyko dyskontynuacji leczenia biologicznego zakładającego większą ekspozycję na lek.

Ustalono także, że w ramach scenariusza zakładającego takie samo ryzyko dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych dla wszystkich porównywanych interwencji stosowanie infliksymabu wiąże się z najlepszymi efektami klinicznymi niezależnie od przyjętej miary. Istotnie wyższa skuteczność kliniczna przekłada się wówczas na dłuższe stosowanie infliksymabu, co przy uwzględnieniu aspektów opisanych powyżej (brak sekwencyjności leczenia; leczenie biologiczne jest najdroższą opcją terapeutyczną łuszczycy plackowatej) obniża opłacalność wnioskowanej technologii

[REDACTED]

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano zadowalającą stabilność wniosków.

[REDACTED]

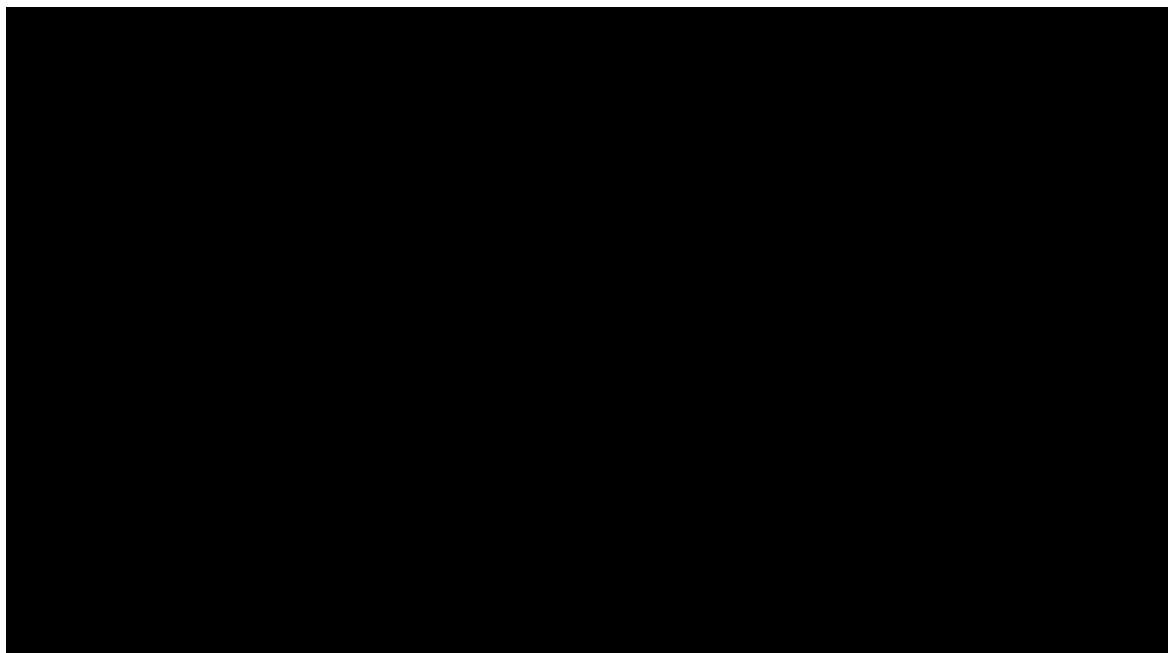
Należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej. Niemniej jednak należy mieć na uwadze brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów stosowania leków biologicznych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego.

4.2.2. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

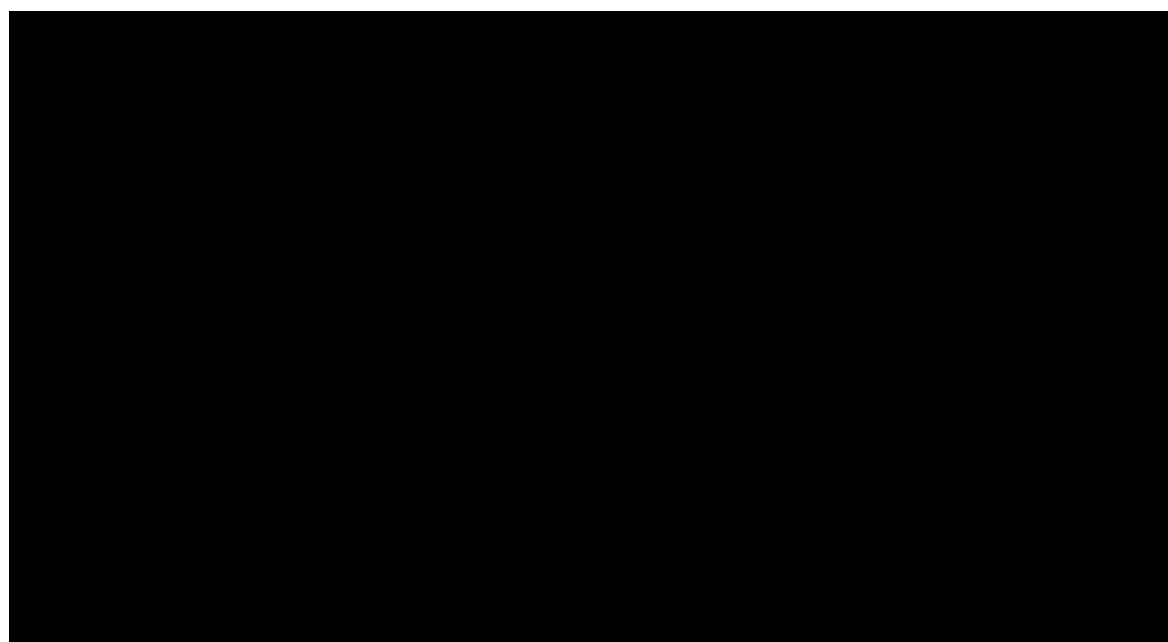
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności przedstawiono na wykresach poniżej.



Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego.



Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy wspólnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 41. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.



The table contains redacted data with several yellow arrows pointing to specific cells, likely indicating areas of interest or sensitivity in the probabilistic analysis.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Zakres zmienności wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (por. rozdział 6.2.). Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowaniu większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych, ale również przy uwzględnieniu praktyki klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce oraz wymagań stawianym analizom ekonomicznym w warunkach polskich.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do kilku lat) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do najważniejszych ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerwany” leczenia, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały 3.5.- 3.7.). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

W analizie podstawowej uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem w pełni wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie i charakterem wnioskowanego sposobu refundacji (ceny o charakterze maksymalnym). Uwzględnienie dostępnych informacji na temat średniego kosztu jednostkowego analizowanych leków (dla wszystkich wskazań) nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

Ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest również założenie braku sekwencyjności terapii łuszczycy plackowatej – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej bez możliwości zastosowania innego leku biologicznego. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla łuszczycy (por. rozdział 6.2.), jest problematyczne w przypadku uwzględnienia interwencji cechujących się przede wszystkim wysokim ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie – wysokim ryzykiem przejścia do stanu związanego z istotnie niższym kosztem opieki. Może prowadzić do wykazania opłacalności danej interwencji głównie w rezultacie niskiej skuteczności klinicznej. W niniejszym opracowaniu ten aspekt przynajmniej częściowo wpływał na wnioski dotyczące porównania infliksymbu z etanerceptem, o czym świadczą przeciwstawne wyniki analizy minimalizacji kosztów i analizy kosztów-efektywności.

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych zdefiniowanych w linii 44. procedury przeprowadzającej PSA).

6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej (ogólnie z łuszczycą); uwzględniono tylko publikacje pełnotekstowe i pełne oceny technologii medycznych,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. łuszczycowe zapalenia stawów, choroba Crohna),
- abstrakty konferencyjne, streszczenia z raportów HTA (publikacje nie pozwalające na przeprowadzenie wiarygodnej oceny metod analiz ekonomicznych),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,

- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej, w tym badania obserwacyjne mające na celu porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu leków biologicznych w leczeniu łuszczycy przy braku adiustacji wyników badania w odniesieniu do czynników zakłócających (np. istotne różnice w charakterystykach pacjentów stosujących porównywane leki czy różnice w efektach zdrowotnych zastosowania tych leków).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych. Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 42. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

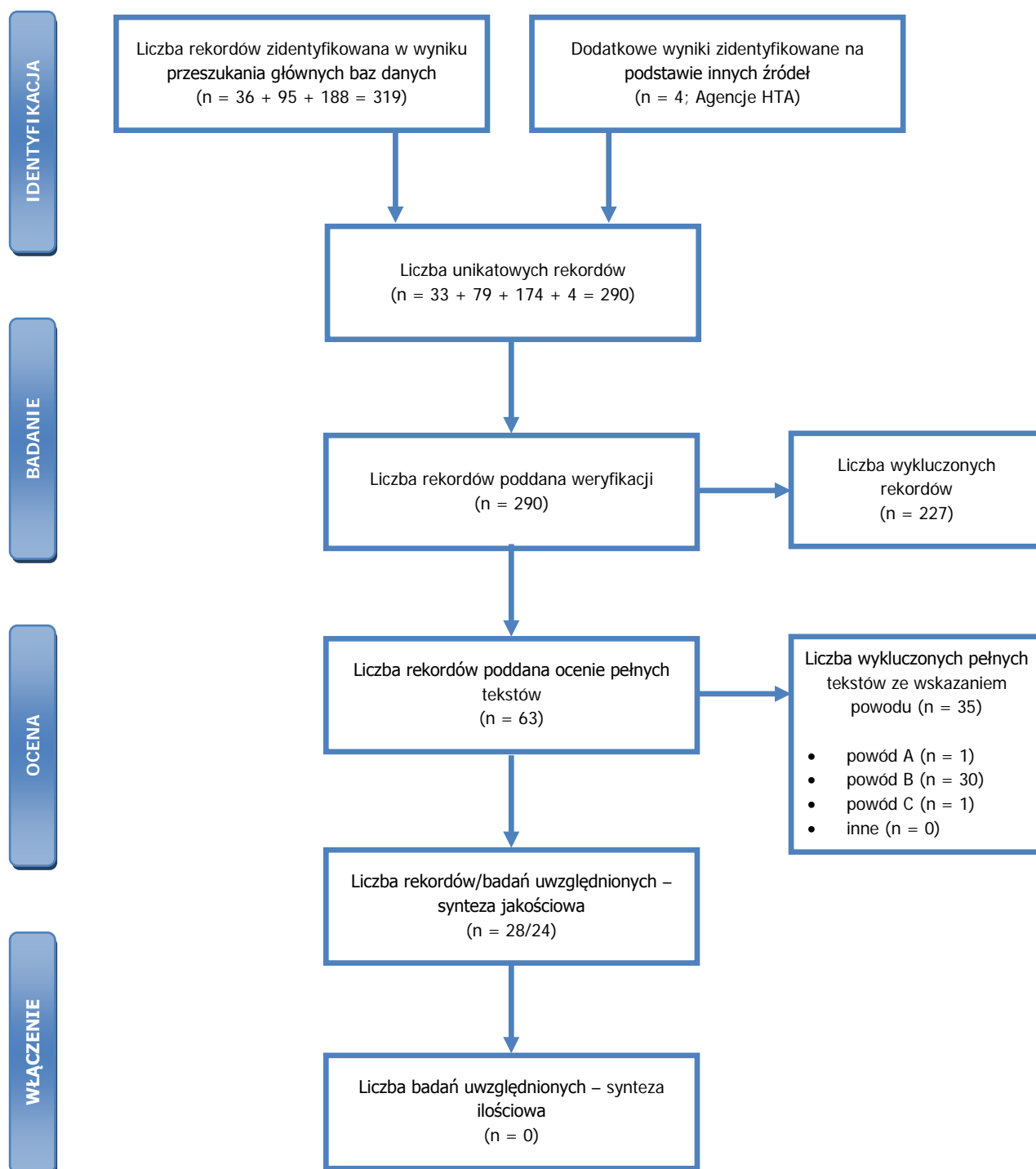
Tabela 43. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 16.12.2014).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja CRD, PubMed, EMBASE: <i>infliximab OR remsima OR remicade OR avakine OR inflectra OR revellax</i>	277	9626	31 187
#2	Wskazanie CRD: <i>psoriasis OR MeSH DESCRIPTOR Psoriasis EXPLODE ALL TREES</i> PubMed: <i>"psoriasis"[MeSH] OR "psoriasis"[tiab]</i> EMBASE: <i>'psoriasis'/exp/mj OR 'psoriasis':ab,tl</i>	264	36 896	45 987
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: <i>((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics,</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	553 735	742 504

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>Hospital</i>[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp] NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p><u>Podsumowanie</u> CRD: (#1 AND #2) IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/llm NOT [medline]/llm</p>	36	95	188
Suma rekordów		36 + 95 + 188 = 319		
Liczba unikatowych rekordów:		33 + 79 + 174 = 286		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		33 + 79 + 174 = 286		
Dodatkowe źródła informacji*:		+1 ([93] – dodatkowe dane dotyczące [94], [95];) + 3 [70]-[72]		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		20 + 31 + 8 + 4 = 63		
Liczba wyników	sumarycznie:	35		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	4		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	30		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	1		
	• inne:	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		12 + 9 + 3 + 4 = 28 rekordów (24 badania)		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 290 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 63 rekordy. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 35 rekordów, głównie ze względu na nieprawidłowy typ badania (86% rekordów wykluczono z tego powodu).

Informacje na temat 24 badań opisanych w 28 rekordach włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
1	[70]-[72]	Analiza ekonomiczna przygotowana przez producenta ustekinumabu i przedłożona NICE w ramach procesu refundacyjnego	Drzewko decyzyjne z modelem Markowa porównujące dodatkowe efekty i koszty stosowania leków biologicznych w miejsce placebo. Uwzględniono nieprzerwane, przewlekłe stosowanie infliksymabu i pozostałych leków biologicznych. Modelowano dodatkowy efekt wyłącznie w okresie stosowania leków; przyjęto takie samo ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich leków; taki sam koszt ustekinumabu niezależnie od dawki (koszt 45 mg = koszt 90 mg) i koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Dyskontowanie 3,5% rocznie. Horyzont analizy 10 lat (średni okres stosowania leków biologicznych przy nieprzerwanym stosowaniu - indukacja i terapia podtrzymująca). Pacjenci z PASI50-74% wykluczani z leczenia. Populacja: łuszczycza umiarkowana i ciężka. Perspektywa płatnika publicznego (Wielka Brytania).	QALY	1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny z dodatkową liczbą QALY w miejsce "placebo" na poziomie 0,1616, więcej o 0,0056 od ustekinumabu, 0,0114 od adalimumabu i 0,0133-0,0291 od etanerceptu. 2. Koszty: infliksymab najdroższy a etanercept najtańszy 3. Kosztowa-efektywność: ustekinumab optymalny przy WTP=30 tys. GBP (brak kosztowej-efektywności dla infliksymabu w miejsce ustekinumabu); ICER dla infliksymabu vs. placebo około 39 tys. GBP
2	[93]-[95]	Analiza ekonomiczna przygotowana przez producenta infliksymabu i przedłożona NICE w ramach procesu refundacyjnego	Drzewko decyzyjne z modelem Markowa porównujące dodatkowe efekty i koszty stosowania leków biologicznych w miejsce placebo. Uwzględniono nieprzerwane, przewlekłe stosowanie infliksymabu i pozostałych leków biologicznych. Modelowano dodatkowy efekt wyłącznie w okresie stosowania leków; przyjęto takie samo ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich leków; koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Dyskontowanie 3,5% rocznie. Horyzont analizy 10 lat (średni okres stosowania leków biologicznych przy nieprzerwanym stosowaniu - indukacja i terapia	QALY	1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny z dodatkową liczbą QALY w miejsce "placebo" na poziomie 0,205 (więcej o 0,116 od etanerceptu). 2. Koszty: infliksymab najdroższy a etanercept najtańszy 3. Kosztowa-efektywność: ICER dla infliksymabu vs. placebo około 22 tys. GBP; dla porównania z etanerceptem około 26 tys. GBP; opłacalny przy WTP=30 tys. GBP

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
			podtrzymująca). Pacjenci z PASI50-74% wykluczani z leczenia. Populacja: łuszczyca ciężka. Perspektywa płatnika publicznego (Wielka Brytania).		
3	[73]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności. Publikacja finansowana przez Abbott Laboratories (producent adalimumabu)	Drzewko decyzyjne z modelem Markowa porównujące dodatkowe efekty i koszty stosowania leków biologicznych w miejsce placebo. Uwzględniono nieprzerwane, przewlekłe stosowanie infliksymabu i pozostałych leków biologicznych. Modelowano dodatkowy efekt wyłącznie w okresie stosowania leków; przyjęto takie samo ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich leków; koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Horyzont analizy - rok. Populacja: łuszczyca umiarkowana i ciężka. Perspektywa społeczna (uwzględniono utracone zarobki; Wielka Brytania).	QALY	1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny z dodatkową liczbą QALY w miejsce "placebo" na poziomie 0,182 (więcej o 0,018 od adalimumabu i 0,048-0,072 od etanerceptu). 2. Koszty: infliksymab najdroższy a etanercept najtańszy 3. Kosztowa-efektywność: adalimumab optymalny przy WTP=30 tys. GBP (brak kosztowej-efektywności dla infliksymabu w miejsce adalimumabu); ICER dla infliksymabu vs. placebo około 42 tys. GBP
4	[74]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności. Publikacja finansowana przez Abbott Laboratories (producent adalimumabu)	Drzewko decyzyjne z modelem Markowa porównujące dodatkowe efekty i koszty stosowania leków biologicznych w miejsce placebo. Uwzględniono nieprzerwane, przewlekłe stosowanie infliksymabu i pozostałych leków biologicznych. Modelowano dodatkowy efekt wyłącznie w okresie stosowania leków; przyjęto takie samo ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich leków; koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Dyskontowanie 3,5% rocznie. Horyzont analizy - rok. Pacjenci z PASI50-74% wykluczani z leczenia. Populacja: łuszczyca umiarkowana i ciężka. Perspektywa społeczna (uwzględniono utracone zarobki; Stany Zjednoczone).	QALY	1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny z dodatkową liczbą QALY w miejsce "placebo" na poziomie 0,125 (więcej o 0,012 od adalimumabu i 0,022-0,033 od etanerceptu). 2. Koszty: infliksymab najdroższy a etanercept w dawce 25 mg najtańszy 3. Kosztowa-efektywność: adalimumab optymalny przy WTP=50 tys. USD (brak kosztowej-efektywności dla infliksymabu w miejsce adalimumabu); ICER dla infliksymabu vs. placebo około 117 tys. USD; infliksymab dopiero w 3. rzucie po adalimumabie i etanercepte
5	[159]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności. Publikacja finansowana przez Pfizer	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników zdrowotnych i kosztów zebranych w ramach własnego badania obserwacyjnego w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Perspektywa płatnika (Włochy).	QALY	1. Efekty: infliksymab z dodatkową liczbą QALY w miejsce "placebo" na poziomie 0,21 (mniej o 0,02 od etanerceptu i tak samo jak dla adalimumabu; p=0,6-0,8). 2. Koszty: infliksymab najdroższy 3. Kosztowa-efektywność: ogólnie leki biologiczne opłacalne przy WTP=40 tys. EUR; ICER dla infliksymabu vs. placebo około 53,5 tys. EUR.
6	[162]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności. Publikacja finansowana przez Abbott	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych. Perspektywa	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy (najwyższe RD względem placebo dla PASI75). 2. Koszty: infliksymab najdroższy

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
		Laboratories.	płatnika (Hiszpania). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego.		3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo) = 9,1 tys. EUR (etanercept), 8 tys. EUR (adalimumab), 10,5 tys. EUR (infliksymab), 9,6 tys. EUR (ustekinumab 45), 18 tys. EUR (ustekinumab 90)
7	[163]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności. Publikacja finansowana przez Abbott Laboratories.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne. Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone) i 12 tygodniowy horyzont obserwacji. Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego.	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy (najwyższe RD względem placebo dla PASI75 i PASI90). 2. Koszty: nie analizowano 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo): adalimumab (9756 USD), infliksymab (12828 USD) i ustekinumab 45 mg (13821 USD), etanercept 50mg (21770 USD)
8	[164]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności. Publikacja finansowana przez Stiefel Laboratories	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Naiwne zestawienie wyników badań klinicznych przy ocenie skuteczności.	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy (najwyższe RD względem placebo dla PASI75 i PASI90). 2. Koszty: nie analizowano 3. Kosztowa-efektywność: CER (koszt uzyskania PASI75%): 18386 USD adalimumab, 15109 USD etanercept 25, 25067 USD etanercept 50, 20486 USD infliksymab
9	[165]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego.	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy wśród zarejestrowanych schematów leczenia (najwyższe RD względem placebo dla PASI75 i zmiany DLQI). 2. Koszty: nie analizowano 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo): 11657 USD adalimumab, 14254 USD etanercept 25, 18738 USD etanercept 50, 8797USD infliksymab
10	[166]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Naiwne zestawienie wyników badań klinicznych przy ocenie	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy wśród zarejestrowanych schematów leczenia (najwyższe RD względem placebo dla PASI75 i zmiany DLQI). 2. Koszty: infliksymab najtańszy wśród zarejestrowanych schematów leczenia

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
			skuteczności.		3. Kosztowa-efektywność: CER (koszt uzyskania PASI75%): 8466 USD adalimumab, 13827 USD etanercept 25, 17600 USD etanercept 50, 10896USD infliksymab
11	[167]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Naiwne zestawienie wyników badań klinicznych przy ocenie skuteczności.	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy wśród leków biologicznych (najwyższy odsetek PASI75). 2. Koszty: infliksymab droższy od etanerceptu 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75%): 2,4 tys. USD infliksymab vs etanercept
12	[168]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego. Naiwne zestawienie wyników badań klinicznych przy ocenie skuteczności.	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab najskuteczniejszy wśród leków biologicznych (najwyższy odsetek PASI75). 2. Koszty: infliksymab droższy od etanerceptu 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75%): 2,4 tys. USD infliksymab vs etanercept
13	[169]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (6 miesięcy). Perspektywa płatnika (Tajwan). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego.	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab i ustekinumab 90 mg najskuteczniejsze (najwyższe RD względem placebo dla PASI75). 2. Koszty: nie analizowano oddzielnie 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo): 21315 USD adalimumab, 32643 USD etanercept, 27782 USD infliksymab, 22996 USD ustekinumab 45 mg, 44765 USD ustekinumab 90 mg
14	[170]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	1. Efekty: infliksymab i ustekinumab 90 mg najskuteczniejsze (najwyższe RD względem placebo dla PASI75). 2. Koszty: infliksymab tańszy od etanerceptu 50mg, ustekinumabu, 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo; tylko zarejestrowane dawkowanie): 11869 USD adalimumab, 15585 USD etanercept 25mg, 16996 USD etanercept 50mg, 13548 USD infliksymab, 17946 USD ustekinumab 45 mg,

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
					32921 USD ustekinumab 90 mg
15	[171]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (12 tyg.). Perspektywa płatnika (Niemcy). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> Efekty: infliksymab najskuteczniejszy (najwyższe RD względem placebo dla PASI75). Koszty: infliksymab tańszy od etanerceptu 50mg Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo; tylko zarejestrowane dawkowanie): 11286,51 EUR adalimumab, 16895,57 EUR etanercept 25mg, 22724,93 EUR etanercept 50mg, 12501,29 EUR infliksymab, 13099,30 EUR ustekinumab 45 mg, 12089,28 EUR ustekinumab 90 mg
16	[172]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (24 tyg. i 48-50 tyg.). Perspektywa płatnika (Włochy). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> Efekty: infliksymab najskuteczniejszy (najwyższe RD względem placebo dla PASI75). Koszty: infliksymab tańszy od etanerceptu 50mg Kosztowa-efektywność: infliksymab najbardziej opłacalny; ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75%) vs. placebo: 11,5 tys. EUR (24 tyg.) i 21 tys. EUR (48 tyg.)
17	[173]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych. Perspektywa płatnika (Hiszpania). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> Efekty: infliksymab najskuteczniejszy (najwyższe RD względem placebo dla PASI75). Koszty: nie dotyczy (różny horyzont czasowy dla leków) Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% vs. placebo; tylko zarejestrowane dawkowanie): 8013 EUR adalimumab, 9370 EUR etanercept 25mg, 12797 EUR etanercept 50mg, 10523 EUR infliksymab
18	[174]	Opublikowany przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla interwencji w łuszczycy	Systematyczny przegląd medycznych baz danych (PubMed, Embase, Cochrane Libery, EconLit) do 20 lut 2014 r. identyfikujący 25 badań ekonomicznych (pełneteksty lub same abstrakty konferencyjne - 6/25). Cel przeglądu: ocena założeń dotyczących sekwencyjności leczenia	nie dotyczy	Zazwyczaj sekwencyjność nie jest uwzględniona lub niedokładnie modelowana; zazwyczaj po niepowodzeniu stosowania leków biologicznych założone jest stosowanie preparatów miejscowych; tylko dwa z 25 badań ekonomicznych uwzględniło aktywną sekwencję leczenia w ramach modelu (pozostałe - brak lub wyniki modeli wykorzystane do identyfikacji optymalnej

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
					sekwencji); horyzont czasowy analiz ekonomicznych nie przekracza 10 lat; większość uwzględnia leczenie nieprzerwane, przewlekłe.
19	[188]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyselekcjonowanych badań klinicznych, wykorzystująca model Markowa w horyzoncie 3 lat (ekstrapolacja poza horyzont obserwacji badań klinicznych). Perspektywa płatnika (Brazylia). Uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efekty: ustekinumab najskuteczniejszy ; infliksymab najmniej skuteczny przy ocenie odsetka pacjentów z PASI75 pod koniec horyzontu czasowego. 2. Koszty: etanercept 50mg najdroższy, adalimumab najtańszy 3. Kosztowa-efektywność: CER (koszt uzyskania PASI75% na koniec horyzontu czasowego ; tylko zarejestrowane dawkowanie): 121 tys. BRL adalimumab, 225 tys. BRL etanercept 50mg, 378 tys. BRL infliksymab, 126 tys. BRL ustekinumab; ICER: adalimumab zdominował etanercept i ustekinumab i jest opłacalny względem ustekinumabu.
20	[189]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyselekcjonowanych badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych. Perspektywa płatnika (Stany Zjednoczone). Prawdopodobnie uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	DDLQI 5 pkt. /PASI75%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efekty: nie przedstawiono 2. Koszty: najtańszy methotrexate, najdroższy etanercept 50 mg 3. Kosztowa-efektywność: ICER (inkrementalny koszt uzyskania PASI75% lub zmiany DLQI vs. placebo): najniższy dla fototerapii lub methotrexate; najwyższy dla alefacept
21	[190]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie wyselekcjonowanych badań klinicznych, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (52 tyg.). Perspektywa płatnika (Włochy). Prawdopodobnie uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efekty: nie przedstawiono 2. Koszty: nie przedstawiono 3. Kosztowa-efektywność: ustekinumab 45 mg najbardziej opłacalny
22	[191]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych z MTC, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (1 rok) oraz przy uwzględnieniu ich ekstrapolacji na 2 lata. Perspektywa płatnika (Japonia). Prawdopodobnie uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny 2. Koszty: infliksymab najdroższy; ustekinumab 45mg i adalimumab podobnie kosztowne 3. Kosztowa-efektywność: ustekinumab 45 mg najbardziej opłacalny
23	[192]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych z meta-analizą, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych	PASI 75%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny (najniższe NNT/najwyższe RD) 2. Koszty: nie przedstawiono

Lp	Badanie	Typ	Metody	Główna miara efektów	Wyniki
			(1 rok do oceny kosztów; efekty oceniono w 12 tyg.). Perspektywa płatnika (Kanada). Prawdopodobnie uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego		3. Kosztowa-efektywność w 12 tygodniu: najniższy dla adalimumabu; najwyższy dla alefacept; nadal korzystny współczynnik w przypadku infliksymabu i ustekinumabu
24	[193]	Opublikowana analiza kosztów-efektywności.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych z meta-analizą, wykorzystująca drzewo decyzyjne w okresie badań klinicznych (efekty oceniono w 12. i 24. tyg.); uwzględniono sekwencję leków w horyzoncie 3 lat. Perspektywa płatnika (Szwecja). Prawdopodobnie uwzględniono koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego	PASI 50% / PASI 75% / PASI 90%	1. Efekty: infliksymab najbardziej skuteczny 2. Koszty: nie przedstawiono 3. Kosztowa-efektywność w 12 tygodniu: najniższy ICER względem placebo dla infliksymabu (PASI90%); ustalono, że najbardziej optymalną strategią leczenia jest stosowanie najskuteczniejszego leku (infliksymabu) w 1. rzucie w horyzoncie 3 lat

Zidentyfikowano 23 badania pierwotne i 1 opracowanie wtórne.

Większość odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczyła analiz kosztów-efektywności przeprowadzanych w krótkim horyzoncie i uwzględniającym prawdopodobieństwo uzyskania zdefiniowanych poziomów redukcji wejściowej wartości PASI jako efekt zdrowotny (maksymalnie 3 letni horyzont badania [188]; pozostałe analizy dotyczyły okresów nieprzekraczających jednego roku). Tylko 5 z 23 włączonych badań pierwotnych porównywało analizowane leki przy uwzględnieniu QALY jako miary efektów zdrowotnych [70]-[74], [93]-[95], [159]. Jedno z tych badań dotyczyło oceny jakości życia i kosztów zbieranych w ramach prospektywnej próby klinicznej przeprowadzanej w warunkach włoskich [159]. Pozostałe badania uwzględniały modelowanie [70]-[74], [93]-[95].

Większość opublikowanych analiz ekonomicznych wskazuje na wyższą skuteczność kliniczną infliksymabu w odniesieniu do wszystkich pozostałych leków biologicznych. Wyjątkiem jest badanie [188], którego wyniki wskazują, że stosowanie infliksymabu wiąże się z najniższym odsetkiem pacjentów z redukcją wejściowej wartości PASI o co najmniej 75% pod koniec horyzontu czasowego analizy. Zarówno dane wejściowe modelu, które opracowano na podstawie naiwnego zestawienia wyników wybranych badań klinicznych jak i zasadność wyboru punktu końcowego (efekt obserwowany tylko pod koniec horyzontu czasowego niezależnie od efektów leczenia obserwowanych w trakcie 3 lat terapii) w znacznym stopniu podważają wiarygodność otrzymanych wniosków [188].

Wszystkie opublikowane analizy ekonomiczne uwzględniały koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego, podczas gdy niniejsza analiza uwzględnia istotnie tańszy lek biopodobny. Na tej podstawie nie przeprowadzono oceny zbieżności wyników niniejszej analizy z wynikami opublikowanych analiz w zakresie porównania kosztów i wyników analizy opłacalności (wartości ICER czy CER).

Przy ocenie efektów wyrażonych, jako liczba QALY, zidentyfikowano następujące powody potencjalnych rozbieżności wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy:

- założenie takiego samego ryzyka dyskontynuacji dla wszystkich leków [70]-[72], [73], [74], [93]-[95]; w analizie podstawowej uwzględniono wyniki porównania pośredniego wskazującego na wyższe ryzyko dyskontynuacji leczenia infliksymabem w odniesieniu do pozostałych leków [41];
- w analizie uwzględniono dodatkowy efekt leczenia utrzymujący się po zaprzestaniu stosowania leków (schemat „przerwywany”) – w opublikowanych analizach uwzględniono ciągłe podawanie leków biologicznych bez dodatkowego efektu po zakończeniu leczenia (zakończenie leczenia przy ciągłym podawaniu leków wiąże się zazwyczaj z brakiem skuteczności klinicznej – w takich warunkach dodatkowy efekt nie będzie obserwowany) [70]-[72], [73], [74], [93]-[95];
- w analizie podstawowej uwzględniono dłuższy horyzont czasowy niż w ramach opublikowanych analiz i uwzględniono wpływ długości leczenia na prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby – założenie nie wymagane przy założeniu ciągłego podawania leków biologicznych [70]-[72], [73], [74], [93]-[95], [159];
- w ramach opublikowanych analiz ekonomicznych uwzględniono odrębne dane kliniczne (mniejsza liczba opublikowanych badań uwzględniona w ramach starszych analiz ekonomicznych) [70]-[72], [73], [74], [93]-[95];
- w analizie podstawowej uwzględniono kontynuację leczenia u prawie połowy pacjentów z redukcją wejściowej wartości PASI o 50-75%, podczas gdy w żadnej analizie kosztów-efektywności uwzględniającej QALY nie uwzględniono pacjentów z redukcją PASI poniżej 75% [70]-[72], [93]-[95], [159];
- w opublikowanej analizie ekonomicznej wykorzystano inną technikę analityczną – opublikowana analiza ekonomiczna przeprowadzona została równoległe do badania obserwacyjnego [159]; w niniejszej analizie uwzględniono modelowanie.

W celu walidacji przeprowadzono ocenę QALY z wykorzystaniem niniejszego modelu ekonomicznego dla różnych horyzontów czasowych:



[Redacted text block]

Ustalono, że ze względu na przedstawione wcześniej aspekty, im dłuższy horyzont czasowy analizy tym większe rozbieżności pomiędzy wynikami niniejszego modelu ekonomicznego i wynikami opublikowanych analiz ekonomicznych, przy czym wyniki niniejszej analizy dotyczącej oceny schematów „przerywanych” leczenia biologicznego w horyzoncie trwania życia zbliżone są do wyników opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących oceny ciągłego podawania analizowanych leków biologicznych w krótszym horyzoncie czasowym (10 lat).

W przypadku pominięcia kontynuacji leczenia biologicznego wśród pacjentów z redukcją PASI z zakresu 50-75%, założenia takiego samego ryzyka dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych dodatkowa liczba QALY po zastosowaniu infliksymabu w miejsce innych leków biologicznych wynosi:

[Redacted text block]

W ramach przedstawionego wariantu osiągnięto zbliżone wyniki zdrowotne do wyników opublikowanych analiz ekonomicznych (por. tabela powyżej) nawet w przypadku oceny różnych schematów podawania leków (ciągły vs. „przerywany”) i odmiennej metody przeprowadzania oceny każdego leku (opublikowane analizy ekonomiczne dotyczyły oceny każdego leku względem placebo i następnie otrzymane wyniki inkrementalne oddawano porównaniu).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Remsima[®] w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej w warunkach proponowanego programu lekowego [40].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Na podstawie wyników badań klinicznych (dowody bezpośrednie lub pośrednie) wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym w odniesieniu do większości, jeżeli nie wszystkich, opcjonalnych technologii refundowanych [41]. Nie są dostępne informacje dotyczące długotrwałego efektu stosowania wnioskowanej technologii ani porównanie efektów jej zastosowania w odniesieniu do opcjonalnych technologii, refundowanych w warunkach polskich. Ograniczenia dotyczą zarówno horyzontu czasowego dostępnych informacji na temat efektów klinicznych analizowanych leków, ale również schematu podawania analizowanych leków i definicji punktów końcowych (nawrót, odpowiedź) uwzględnionych w ramach programu lekowego realizowanego w Polsce.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Remsima® została przedstawiona w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania etanerceptu w przypadku pominięcia różnicy w efektach zdrowotnych i przy założeniu 100% adherencji pacjenta do zalecanego schematu dawkowania przez maksymalny okres aktywnego stosowania porównywanych interwencji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano wyłącznie w ramach skrajnych scenariuszy analizy wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 29 grudnia 2014).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] 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. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 29 grudnia 2014).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012.281.1.html>.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (Dz.Urz.14.80).

- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 29 grudnia 2014).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: 29 grudnia 2014).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2014 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2014 roku.
- [42] Komunikat DGL z 19.12.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 16 grudnia 2014).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2014 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (listopad 2014).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [49] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [50] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl
- [51] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. 19 lipca 2013. www.aotm.gov.pl
- [52] Biuletyn 2014-10. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w październiku 2014r. http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6382/original/Biuletyn_2014-10_EAN.pdf?1415375284
- [53] http://leki-informacje.pl/2014,1,rejestracje_pazdziernik.html
- [54] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [55] GUS. Trwanie życia w 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-.2.8.html>
- [56] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. BMJ. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [57] Opis świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 roku. www.nfz.gov.pl

- [58] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-01/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia w ramach programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)”. 13 marca 2014. www.aotm.gov.pl
- [59] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-22/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Grudzień 2012. www.aotm.gov.pl
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. (Review of TA 91 & TA 222). <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/139>
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. Pharmacoeconomics. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Int J Technol Assess Health Care. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. BMC Health Serv Res. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Projekt programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [65] Charakterystyka produktu leczniczego Remsima. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego Humira. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- [67] Charakterystyka produktu leczniczego Stelara. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
- [68] Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- [69] Woolcott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technol Assess 2006;10(46).
- [70] Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. 2009. http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/82526/ERGReport-08-93-01.pdf
- [71] NICE technology appraisal guidance 180. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. September 2009. guidance.nice.org.uk/ta180
- [72] Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. Health Technol Assess. 2009 Oct;13 Suppl 3:61-6. doi: 10.3310/hta13suppl3/10.
- [73] Sizto S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. Br J Dermatol. 2009 Jun;160(6):1264-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08962.x.
- [74] Anis AH, Bansback N, Sizto S, Gupta SR, Willian MK, Feldman SR. Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States. J Dermatolog Treat. 2011 Apr;22(2):65-74. doi: 10.3109/09546630903551258.
- [75] Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet. 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.
- [76] Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):829-35.
- [77] Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2004 Oct;51(4):534-42.

- [78] Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):954-60.
- [79] Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
- [80] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15.
- [81] Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci*. 2010 Jul;59(1):40-9.
- [82] Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, Wang BX, Zhang FR, Li CY, Liu XM, Tu CX, Ji SZ, Shen Y, Zhu XJ. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jun;125(11):1845-51.
- [83] De Vries A, Nijsten T, Opmeer B, Bonnerjee H, De Kort W, Horvath B, De Jong E, Van Busschbach J, Visser M, Spuls P. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2013) 27 SUPPL. 4 (2).
- [84] Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1109-17.
- [85] Arcese A, Aste N, Bettacchi A, Camplone G, Cantoresi F, Caproni M, D'Amico D, Fabbri P, Filosa G, Galluccio A, Hansel K, Lisi P, Micali G, Musumeci ML, Nicolini M, Parodi A, Patania M, Pezza M, Potenza C, Richetta A, Simonacci M, Trevisan P, Valenti G, Calvieri S. Treating psoriasis with etanercept in italian clinical practice: prescribing practices and duration of remission following discontinuation. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):507-16. doi: 10.2165/11537470-000000000-00000.
- [86] Ramirez-Fort MK, Levin AA, Au SC, Gottlieb AB. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S63-70.
- [87] Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2014 Aug 16. doi: 10.1111/bjd.13343.
- [88] Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1493-9.
- [89] Salahadeen E, Torp-Pedersen C, Gislasen G, Hansen PR, Ahlehoff O. Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun 9. doi: 10.1111/jdv.12523.
- [90] Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, Gelfand JM. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):149-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202424.
- [91] Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbohm A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(3):225-30.
- [92] Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol*. 1988 Sep;91(3):197-201.
- [93] Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. July 2007. http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0017/82502/ERGReport-06-67-01.pdf

- [94] NICE technology appraisal guidance 134. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. January 2008. guidance.nice.org.uk/ta134
- [95] Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess.* 2009 Jun;13 Suppl 1:55-60. doi: 10.3310/hta13suppl1/09.
- [96] Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006 Jun;154(6):1161-8.
- [97] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003 Mar 1;326(7387):472.
- [98] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care.* 2007 Oct;45(10 Supl 2):S166-72.
- [99] Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol.* 2014 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.13437. [Epub ahead of print]
- [100] Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012 Jan;166(1):179-88. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10583.x.
- [101] Kamaria M, Liao W, Koo JY. How Long Does the Benefit of Biologics Last? An Update on Time To Relapse and Potential for Rebound of Biologic Agents for Psoriasis. *Psoriasis Forum.* 2010 Summer;16(2):36-42.
- [102] Anna Neneman-Hirsch i Prof. dr hab. Zygmunt Adamski (promotor). *Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. Praca doktorska. Poznań 2011.* <http://www.wbc.poznan.pl/Content/206553/index.pdf>
- [103] Prof. dr hab. med. Andrzej Kaszuba. „ Jaka jest przyszłość pacjentów chorych na łuszczycę w Polsce? ”. Prezentacja 26 października 2009 w Warszawie w Centrum Prasowym PAP. http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/umbrella/01plik_kaszuba.pdf
- [104] Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology.* 2006;212(4):327-37.
- [105] Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One.* 2013 May 15;8(5):e63619. doi: 10.1371/journal.pone.0063619.
- [106] Palota T, Szepietowski JC, Pec J, Arenberger P, Giurcaneanu C, Gyulai R, Miljkovic J, Pärna E, Mikazans I, Grusauskas N, Hodik M. A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(3):151-61.
- [107] Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010 May;34(3):J314-21. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.001.
- [108] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- [109] García-Diez A, Foraster CF, Sebastián FV, Tudela LL, Llach XB, Fernández GS. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. *Dermatology.* 2008;216(2):137-51. doi: 10.1159/000111511. Epub 2008 Jan 23.
- [110] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-23/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Enbrel w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”. 17 stycznia 2013 roku. www.aotm.gov.pl

- [111] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-25/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Humira w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L 40.0)”. 17 stycznia 2013 roku. www.aotm.gov.pl
- [112] Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G; EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.
- [113] Package 'mvtnorm'. July 8, 2014. <http://cran.r-project.org/web/packages/mvtnorm/mvtnorm.pdf>
- [114] Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=5445>. Dostęp: 14 grudnia 2014 roku.
- [115] Statystyka JGP. Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy (5.52.01.0001490) w latach 2011 – 2013. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- [116] Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *J Dermatolog Treat.* 2005 Feb;16(1):37-42.
- [117] GUS. Rocznik Demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html>
- [118] Borzęcki A, Dudra-Jastrzębska M, Sajdak-Wojtaluk A. Epidemiologia łuszczycy w rejonie województwa lubelskiego w latach 2005-2009. *Dermatol. Klin.* 2012; 14 (4) s.149-153.
- [119] Wyniki ankiety obejmującej 58 chorych na łuszczycę z Polski. 2012 rok. <http://www.ankietka.pl/wyniki-badania/85683/luszczycyca-epidemiologia-w-polsce.html> (dostęp 12 listopada 2014).
- [120] Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005, 7: 38-49.
- [121] Executive Board WHO. Psoriasis. Report by the Secretariat. 5 April 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB133/B133_5-en.pdf
- [122] Komunikat DGL NFZ z 24.4.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, za styczeń 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [123] Komunikat DGL NFZ z 28.5.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [124] Komunikat DGL NFZ z 26.6.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [125] Komunikat DGL NFZ z 24.7.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do kwietnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [126] Komunikat DGL NFZ z 14.8.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [127] Komunikat DGL NFZ z 25.9.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [128] Komunikat DGL NFZ z 23.10.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2013 r. www.nfz.gov.pl

- [129] Komunikat DGL NFZ z 26.11.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [130] Komunikat DGL NFZ z 19.12.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [131] Komunikat DGL NFZ z 24.1.2014 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [132] Komunikat DGL NFZ z 25.2.2014 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [133] Komunikat DGL NFZ z 28.4.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014. www.nfz.gov.pl
- [134] Komunikat DGL NFZ z 27.05.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [135] Komunikat DGL NFZ z 30.06.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [136] Komunikat DGL NFZ z 30.07.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [137] Komunikat DGL NFZ z 29.08.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [138] Komunikat DGL NFZ z 26.09.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [139] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-18/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Październik 2012. www.aotm.gov.pl
- [140] Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Epidemiol. 2013 Jul 25;5:237-47. doi: 10.2147/CLEP.S33961.
- [141] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 79/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 roku.
- [142] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.
- [143] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [144] Załącznik nr 10 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.

- [145] Komunikat DGL z 23.10.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [146] Villacorta R, Hay JW, Messali A. Cost effectiveness of moderate to severe psoriasis therapy with etanercept and ustekinumab in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2013 Sep;31(9):823-39. doi: 10.1007/s40273-013-0078-x.
- [147] Sawyer L, Samarasekera EJ, Wonderling D, Smith CH. Topical therapies for the treatment of localized plaque psoriasis in primary care: a cost-effectiveness analysis. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):1095-105. doi: 10.1111/bjd.12261.
- [148] Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology*. 2012;225(4):326-32. doi: 10.1159/000345715.
- [149] Blome C, Beikert FC, Rustenbach SJ, Augustin M. Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. *Arch Dermatol Res*. 2013 Apr;305(3):197-204. doi: 10.1007/s00403-012-1309-2.
- [150] Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):797-802. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10778.x.
- [151] Parsi K, Chambers CJ, Armstrong AW. Cost-effectiveness analysis of a patient-centered care model for management of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):563-70. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.022.
- [152] Lloyd A, Reeves P, Conway P, Reynolds A, Baxter G. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):380-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08863.x.
- [153] Schmitt J, Meurer M, Klön M, Frick KD. Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2008 Feb;158(2):351-9.
- [154] Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):549-57.
- [155] Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. 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. *Curr Med Res Opin*. 2007 Aug;23(8):1887-901.
- [156] Shikier R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(1):25-31.
- [157] Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstädter F, Landthaler M, Stolz W. Willingness to pay and time trade-off: sensitive to changes of quality of life in psoriasis patients? *Br J Dermatol*. 2003 Jun;148(6):1153-60.
- [158] Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1999 Dec;141(6):1067-75.
- [159] Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, Chimenti S, Girolomoni G, Martini P, Peserico A, Polistena B, Puglisi Guerra A, Vena GA, Altomare G, Calzavara Pinton P. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs*. 2014 Jun;28(3):285-95. doi: 10.1007/s40259-014-0084-3.
- [160] Currie CJ, Conway P. Evaluation of the association between EQ5D utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score in patients with psoriasis. *Value Health* 2007; 16:A470 (Abstract).
- [161] Weiss SC, Rehmus W, Kimball AB. An assessment of the cost-utility of therapy for psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Sep;2(3):325-8.
- [162] Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun;26(6):768-77. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04357.x.

- [163] Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, Yang M, Cifaldi M, Mulani P. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther.* 2012 Jul;29(7):620-34. doi: 10.1007/s12325-012-0035-7.
- [164] Hankin CS, Bhatia ND, Goldenberg G, Bronstone A, Dunn JD, Burgoyne D, Knispel J, Gleeson JM, Lopes M. A comparison of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis. *Drug Benefit Trends* 2010; 22(1): 17-27. <http://www.consultantlive.com/medicare-reimbursement/comparison-clinical-effectiveness-and-cost-effectiveness-treatments-moderate-severe-psoriasis>.
- [165] Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):125-35.
- [166] Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *J Dermatolog Treat.* 2006;17(2):96-107.
- [167] Pearce DJ, Nelson AA, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. The cost-effectiveness and cost of treatment failures associated with systemic psoriasis therapies. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):29-37.
- [168] Hankin C.S., Feldman S.R., Szczotka A., Stinger R.C., Fish L., Hankin D.L. A cost comparison of treatments of moderate to severe psoriasis. *Drug Benefit Trends* 2005 17:5(200-214)
- [169] Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *Biomed Res Int.* 2014;2014:862851. doi: 10.1155/2014/862851.
- [170] Ahn CS, Gustafson CJ, Sandoval LF, Davis SA, Feldman SR. Cost effectiveness of biologic therapies for plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Aug;14(4):315-26. doi: 10.1007/s40257-013-0030-z.
- [171] Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M. Cost-effectiveness of biological therapy in remission induction of moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2010;221(3):236-42. doi: 10.1159/000320111.
- [172] de Portu S, Del Giglio M, Altomare G, Arcangeli F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Lotti T, Martini P, Peserico A, Simonacci M, Vena GA, Girolomoni G. Cost-effectiveness analysis of TNF-alpha blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23 Suppl 1:S7-13. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01280.x.
- [173] Blasco AJ, Lázaro P, Ferrándiz C, García-Díez A, Liso J. Efficiency of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Nov;100(9):792-803.
- [174] Mauskopf J, Samuel M, McBride D, Mallya UG, Feldman SR. Treatment sequencing after failure of the first biologic in cost-effectiveness models of psoriasis: a systematic review of published models and clinical practice guidelines. *Pharmacoeconomics.* 2014 Apr;32(4):395-409. doi: 10.1007/s40273-014-0130-5.
- [175] Vender R, Lynde C, Gilbert M, Ho V, Sapra S, Poulin-Costello M. Etanercept improves quality of life outcomes and treatment satisfaction in patients with moderate to severe plaque psoriasis in clinical practice. *J Cutan Med Surg.* 2012 Nov-Dec;16(6):407-16.
- [176] Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, Kneeland T, Nease RF, Sumner W, O'Connor GT, Jones R, Morrison E, Cimis R. Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Arch Dermatol.* 1995 May;131(5):561-8.
- [177] Balogh O, Brodsky V, Gulácsi L, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Kárpáti S, Baji P, Remenyik É, Szegedi A, Holló P. Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S101-9. doi: 10.1007/s10198-014-0599-z.
- [178] Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, Jókai H, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Brodsky V. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S111-9. doi: 10.1007/s10198-014-0600-x.

- [179] Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 2013 Feb;273(2):197-204. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02593.x.
- [180] Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):333-7. doi: 10.1111/jdv.12106.
- [181] Hamilton MP1, Ntais D, Griffiths CE, Davies LM; The Identification Management of Psoriasis-Associated Co-morbidity (IMPACT) Team. Psoriasis treatment and management - a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol*. 2014 Oct 16. doi: 10.1111/bjd.13486. [Epub ahead of print]
- [182] Torbica A, Fattore G, Ayala F. Eliciting preferences to inform patient-centred policies: the case of psoriasis. *Pharmacoeconomics*. 2014 Feb;32(2):209-23. doi: 10.1007/s40273-013-0126-6.
- [183] Rønneberg Mehren C, Clemmensen A, Boe-Hansen Dall A, Philipson P, Gniadecki R. Essential factors influencing health-related-quality of life in psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014 Mar;13(3):246-50.
- [184] Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, Chevrier M, Amato D, Calabro S, Wang J, Schenkel B, Gottlieb AB. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. *J Drugs Dermatol*. 2013 Aug;12(8):874-80.
- [185] Spandonaro F, Altomare G, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, Girolomoni G, Peserico A, Guerra AP, Vena GA, Polistena B, Ayala F. Health-related quality of life in psoriasis: an analysis of Psocare project patients. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011 Jun;146(3):169-77.
- [186] Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik E, Szegedi A, Balogh O, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Brodsky V, Gulácsi L. Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Dec 10. doi: 10.1111/jdv.12884. [Epub ahead of print]
- [187] Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytto J. Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan;27(1):269-84. doi: 10.1185/03007995.2010.541023. Abstract only.
- [188] Riveros B.S., Ziegelmann P.K., Correr C.J. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value in Health Regional Issues* 2014 5(65-72).
- [189] Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Sep;12(13):2041-54. doi: 10.1517/14656566.2011.590475. Abstract only.
- [190] Terranova L, Mattozzi C, Richetta AG, Mantuano M, Cardosi L, Teruzzi C. Costs of therapy with biologics in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in the context of the Italian health-care system. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Feb;149(1):131-43. Abstract only.
- [191] Igarashi A, Kuwabara H, Fahrbach K, Schenkel B. Cost-efficacy comparison of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat*. 2013 Oct;24(5):351-5. doi: 10.3109/09546634.2012.697111. Abstract only.
- [192] Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel MJ, Cheung S. Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg*. 2009 Sep-Oct;13 Suppl 2:S49-57. Abstract only.
- [193] Greiner RA, Braathen LR. Cost-effectiveness of biologics for moderate-to-severe psoriasis from the perspective of the Swiss healthcare system. *Eur J Dermatol*. 2009 Sep-Oct;19(5):494-9. doi: 10.1684/ejd.2009.0725. Abstract only.
- [194] Komunikat DGL z 28.11.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.

- [195] Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 Jul-Aug;104(6):471-9. doi: 10.1016/j.ad.2013.02.005.
- [196] Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, Kikusawa A, Kanki H, Nagai H, Sarayama Y, Ikeda T, Yoshizaki H, Seto H, Adachi A, Horikawa T, Oka M, Nishigori C. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014 Apr;170(4):922-9. doi: 10.1111/bjd.12791.
- [197] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-433-05/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Stelera (ustekinumab), 45mg w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”. 13 sierpnia 2012 roku. www.aotm.gov.pl
- [198] Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [199] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2015 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [64]-[68].	19
Tabela 2. Dawkowanie etanerceptu uwzględnione w opracowaniu.	19
Tabela 3. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne.	22
Tabela 4. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – ocena dodatkowego kosztu leczenia działań niepożądanych.	25
Tabela 5. Ocena prawdopodobieństwa poprawy DLQI o ≥ 5 punktów wśród pacjentów z redukcją PASI o 50%-75% na podstawie wyników badań klinicznych dla infliksymabu.	42
Tabela 6. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – odsetek pacjentów z redukcją PASI o 50%-75% i poprawą DLQI o co najmniej 5 punktów.	43
Tabela 7. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – odsetek pacjentów z sukcesem terapeutycznym (remisją).	44
Tabela 8. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – prawdopodobieństwo wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie w programie.	45
Tabela 9. Podstawowe informacje na temat czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych. Bd – brak danych.	46
Tabela 10. Zestawienie mediany liczby dni do wystąpienia nawrotu określonej w ramach badań klinicznych dla analizowanych leków biologicznych [86], [101].	47
Tabela 11. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – parametry związane z ryzykiem nawrotu choroby.	48
Tabela 12. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – ocena modelowanego przebiegu leczenia.	51
Tabela 13. Wyniki meta-analizy sieciowej [99] – prawdopodobieństwo uzyskania zdefiniowanych poziomów wejściowej redukcji PASI.	54
Tabela 14. Informacje na temat częstotliwości występowania dyskontynuacji leczenia infliksymabem z powodu działań niepożądanych – pełny okres obserwacji badań klinicznych uwzględniający również fazę otwartą. Bd – brak danych.	56
Tabela 15. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – ocena modelowanego przebiegu leczenia.	57
Tabela 16. Różnice w ryzyku dyskontynuacji z powodu występowania działań niepożądanych pomiędzy analizowanymi interwencjami [41].	57
Tabela 17. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.	61
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 16.12.2014).	63
Tabela 19. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych pacjentów z łuszczycą.	67
Tabela 20. Zmiana wagi użyteczności uzależniona poziomem redukcji PASI.	73
Tabela 21. Średnie wagi użyteczności analizowanych stanów klinicznych.	74
Tabela 22. Średnie wagi użyteczności testowane w ramach analizy wrażliwości.	74
Tabela 23. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].	77
Tabela 24. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	77
Tabela 25. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43].	78
Tabela 26. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Remsima®.	80
Tabela 27. Uwzględniony w ramach analizy podstawowej koszt jednostkowy adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu.	80
Tabela 28. Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych – warianty analizy wrażliwości.	82
Tabela 29. Wyniki części drugiej badania kwestionariuszowego – wizyty w szpitalu związane z realizacją leczenia biologicznego łuszczycy. Bd – brak danych.	83
Tabela 30. Modelowana częstotliwość odbywania wizyt w szpitalu.	84

Tabela 31. Średni koszt wizyty/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym łuszczycy.....	84
[REDAKTOWANA]	
Tabela 33. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	88
Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.....	92
Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 4804 tygodni (wartości zaokrąglone).....	94
Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (0% stopa dyskontowa dla kosztów).....	97
Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt leków w 2013 roku). Czerwoną czcionką zaznaczono wyniki niekorzystne dla wnioskowanej technologii.....	98
Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt leków w sty-wrz 2014 roku). Czerwoną czcionką zaznaczono wyniki niekorzystne dla wnioskowanej technologii.....	98
Tabela 39. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.....	100
Tabela 40. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.....	102
Tabela 41. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.....	108
Tabela 42. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	113
Tabela 43. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 16.12.2014).....	114
Tabela 44. Wyniki przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.....	118
Tabela 45. Analiza SWOT.....	129
Tabela 46. Respondenci badania kwestionariuszowego.....	146
Tabela 47. Dodatkowe pytania zadane wybranym ekspertom w celu poprawnego zaprojektowania drugiej części badania kwestionariuszowego.....	147
[REDAKTOWANA]	
Tabela 49. Kwestionariusz wykorzystany w drugiej części badania.....	149

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Ogólna struktura modelu decyzyjnego.....	36
Rysunek 2. Schemat dozwolonych przejść między stanami modelu Markowa.....	39
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	66
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	117
Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego.....	107
Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy wspólnej.....	107

12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 4 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji) oraz własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Respondenci badania kwestionariuszowego.

Badanie kwestionariuszowe przeprowadzono w dwóch częściach. Pierwszej dotyczącej aktualnego schematu leczenia pacjentów z analizowanej populacji (wyniki i ankieta przedstawiona w Analizie problemu decyzyjnego [40]) oraz drugiej, zasadniczej dostarczającej odpowiedzi od ekspertów klinicznych w zakresie zagadnień epidemiologicznych, kosztów leczenia i oczekiwanej pozycji wnioskowanej technologii w leczeniu analizowanych pacjentów.

Po zakończeniu pierwszej części badania, dwóm ekspertom klinicznym zadano dodatkowe pytania, które umożliwiły uzyskanie informacji niezbędnych do stworzenia drugiej części kwestionariusza.



Wyniki i kwestionariusz pierwszej części badania ankietowego zostały przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Dodatkowe pytania wraz z odpowiedziami ekspertów w zakresie aspektów, które umożliwiły uzyskanie informacji niezbędnych do stworzenia drugiej części kwestionariusza zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 47. Dodatkowe pytania zadane wybranym ekspertom w celu poprawnego zaprojektowania drugiej części badania kwestionariuszowego.

Tabela 49. Kwestionariusz wykorzystany w drugiej części badania.**Informacje wstępne**

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Państwa wiedzę dotyczącą praktyki klinicznej leczenia ciężkiej łuszczycy u dorosłych pacjentów w Polsce.

Miejsce na Państwa odpowiedzi zaznaczone są ramką z niebieskim wypełnieniem.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):

Informacje dotyczące wielkości populacji pacjentów i planowanych zmian zasad realizacji programu

W chwili obecnej program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD- 10 L40.0)” realizowany jest wśród pacjentów spełniających m.in. następujące kryteria: wiek ≥ 18 lat; ciężka postać łuszczycy plackowatej przy braku reakcji na leczenie lub obecność przeciwwskazań, lub brak tolerancji innych metod leczenia ogólnego; nasilenie procesu łuszczycowego oceniane na PASI >18 , DLQI >10 i BSA >10 ; brak poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych terapii ogólnych (metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA).

Ponowna kwalifikacja pacjenta do programu wymaga stwierdzenia nawrotu choroby definiowanego jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (lub CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10. *

Pytanie 1. Ilu dorosłych chorych spełniających wszystkie kryteria włączenia do programu realizowanego na aktualnych zasadach żyje w Polsce w Pani/Pana opinii?

Odpowiedź:

* Pełny opis programu pod linkiem: http://www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0005/24926/B.47.-nowy_od_11_2014.docx

Przedmiotem rozważań jest modyfikacja kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego polegająca na obniżeniu wymaganej wartości wskaźnika PASI przy pierwszej kwalifikacji do programu z 18 na 10 pkt.

Pytanie 2. Ilu dorosłych chorych spełniających ww. kryterium (PASI >10) oraz wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizowanego programu żyje w Polsce w Pani/Pana opinii?

Odpowiedź:

Pytanie 3. - Pytanie 6. dotyczą populacji dorosłych pacjentów (chorych korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej) spełniających wszystkie aktualnie obowiązujące kryteria włączenia do analizowanego programu, w tym PASI ≥18.

Na podstawie opublikowanych informacji ustalono, że pod koniec czerwca 2014 roku 260 pacjentów było aktywnie leczonych w analizowanym programie.

Oszacowano, że przy zachowaniu aktualnego tempa wzrostu liczby pacjentów, pod koniec 2017 roku około 1000 pacjentów będzie aktywnie leczonych w programie.

Na podstawie informacji dotyczących liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych Humira® i Stelara® oraz przy uwzględnieniu wyników pierwszej części kwestionariusza ustalono, że od 70% do 90% pacjentów stosuje ustekinumab w programie (średnio 78-84%). Pozostali – adalimumab.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku wprowadza etanercept do analizowanego programu. Prawdopodobnie na początku 2015 roku (po wejściu w życie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ) możliwe będzie stosowanie etanerceptu w analizowanym programie.

Pytanie 3. O ile % wzrośnie liczba dorosłych pacjentów aktywnie leczona w programie w danym momencie po udostępnieniu etanerceptu?
Wzrost prawdopodobnie dotyczyć będzie przede wszystkim pacjentów, którzy aktualnie stosują etanercept w ramach świadczeń szpitalnych (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Odpowiedź:

Pytanie 4. Jaka będzie docelowa struktura leczenia w programie (odsetek wykorzystania poszczególnych leków biologicznych) po udostępnieniu etanerceptu?

Odpowiedź:

<u>Lek</u>	<u>Odsetek pacjentów stosujących lek w programie (100% - wszyscy leczeni)</u>
Ustekinumab	<input type="text"/>

Adalimumab
Etanercept

Suma = 100%

Spodziewane jest również włączenie infliksymabu do analizowanego programu.

Pytanie 5.

O ile % wzrośnie liczba dorosłych pacjentów aktywnie leczona w programie w danym momencie po udostępnieniu infliksymabu?

Wzrost prawdopodobnie dotyczyć będzie przede wszystkim pacjentów, którzy aktualnie stosują infliksymab w ramach świadczeń szpitalnych (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Odpowiedź:

Pytanie 6.

Jaka będzie docelowa struktura leczenia w programie (odsetek wykorzystania poszczególnych leków biologicznych) po udostępnieniu infliksymabu?

Odpowiedź:

Lek
Ustekinumab
Adalimumab
Etanercept
Infliksymab

Odsetek pacjentów stosujących lek w programie (100% - wszyscy leczeni)

Suma = 100%

Rozważana jest również możliwość realizacji programu lekowego dla infliksymabu przy zmodyfikowanych kryteriach włączenia, tj. PASI >10 (zamiast 18), DLQI >10 i BSA >10.

Realizacja programu dla infliksymabu przy uwzględnieniu ww. kryteriów spowoduje włączenie do programu dodatkowych pacjentów z PASI z zakresu od 10 do 18.

Pytanie 7.

Jaki odsetek chorych z PASI między 10 a 18 i spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu będzie w Pani/Pana opinii dodatkowo leczony w programie w pierwszych latach jego realizacji?

Za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów z PASI między 10 a 18, spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu, ale z wykluczeniem pacjentów, którzy mieli możliwość leczenia biologicznego w ramach świadczeń szpitalnych (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) – proszę uwzględnić wyłącznie pacjentów niestosujących leków biologicznych.

Za 0% proszę przyjąć brak napływu dodatkowych pacjentów do programu – włączenie tylko pacjentów z PASI między 10 a 18, którzy mieliby możliwość stosowania

leków biologicznych w ramach świadczeń szpitalnych (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490).

Odpowiedź:

Rok realizacji programu

Odsetek pacjentów z PASI 10-18 włączanych do programu

- 1.
- 2.
- 3.

Modelowany przebieg leczenia w programie

Na potrzeby raportu Oceny technologii medycznych (HTA) stworzono model decyzyjny pozwalający określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty realizacji programu leczenia ciężkiej łuszczycy.

Poniżej przedstawiono uproszczony opis modelowanego przebiegu leczenia w programie.

Po włączeniu pacjenta do programu od 2. cyklu 28-dniowego założono pojawienie się pierwszych efektów zastosowania leków biologicznych – od 2. cyklu modelowano stopień redukcji PASI z podziałem na kategorie: $\geq 90\%$, między 75% a 90% , między 50% a 75% oraz poniżej 50% . Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia założono brak dodatkowych efektów zdrowotnych zastosowania leków biologicznych.

Założono stosowanie leków biologicznych wśród wszystkich pacjentów do momentu pierwszej oceny skuteczności (ustekinumab – 28 tydzień; adalimumab – 16 tydzień; infliksymab – 14 tydzień; etanercept – 12 tydzień). Po zakończonej ocenie skuteczności wyłączano z leczenia wszystkich pacjentów z redukcją PASI poniżej 50% oraz około 65% pacjentów z redukcją PASI między 50% a 75% (założono, że spadek DLQI o co najmniej 5 pkt dotyczy około **35%** pacjentów z redukcją PASI między 50% a 75% – **parametr 1.**).

Założono, że **0%** pacjentów z redukcją PASI z zakresu od 75% do 90% (**parametr 2.**) oraz **5%** pacjentów z redukcją PASI $\geq 90\%$ (**parametr 3.**) wyłączanych jest z programu ze względu na sukces terapeutyczny (remisja). Tym samym założono kontynuowanie leczenia do końca maksymalnego okresu leczenia w programie przez większość odpowiadających pacjentów z wykluczeniem tylko tych, u których wystąpiła utrata odpowiedzi. Ustalono, że średnie ryzyko utraty odpowiedzi w cyklu 28-dniowym wynosi **2,5%** (**parametr 4.**) i jest takie samo dla wszystkich leków biologicznych.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie wyników meta-analizy sieciowej. Uwzględniono różnice w prawdopodobieństwie osiągnięcia poszczególnych stanów redukcji PASI pomiędzy analizowanymi lekami (prawdopodobieństwa mały w kolejności: infliksymab, ustekinumab, adalimumab i etanercept).

Niezależnie od odpowiedzi modelowano również zaprzestanie leczenia w programie z innych powodów w tym wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko zaprzestania leczenia w każdym cyklu ustalono na podstawie wyników badań klinicznych. Wyniosło: **1%** dla infliksymabu; **0,2%** dla ustekinumabu i etanerceptu oraz **0,1%** dla adalimumab (**5. grupa parametrów**).

Założono tym samym wyższą skuteczność infliksymabu (wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej redukcji PASI i odpowiedzi) przy wyższym ryzyku zaprzestania leczenia (krótszym przeżyciu na terapii).

Założono, że pacjent nieuzyskujący odpowiedzi na leczenie, pacjent tracący tą odpowiedź i pacjent wyłączany z leczenia z powodu działań niepożądanych nie może zostać ponownie włączony do programu.

Wśród tych pacjentów założono brak dodatkowego efektu klinicznego nawet w przypadku stosowania standardowego schematu leczenia (kolejne próby terapii ogólnej, w tym stosowanie metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny czy PUVA – efekt na poziomie wyników zdrowotnych grup kontrolnych badań klinicznych).

Ponowne włączenie do programu umożliwiono wyłącznie pacjentom kończącym maksymalny zdefiniowany w programie okres stosowania leków (48 lub 24 tyg.) lub pacjentom, u których w trakcie leczenia wystąpiła remisja.

Czas do ponownego włączenia do programu lekowego (czas do nawrotu) określono na podstawie opublikowanych informacji. Ustalono, że średni czas do wystąpienia nawrotu po leczeniu etanerceptem wynosi około **150 dni** od ostatniej dawki leku (**parametr 6.**). Na podstawie zestawienia wyników badań klinicznych ustalono, że czas do nawrotu po zastosowaniu infliksymabu, ustekinumabu i adalimumabu jest dłuższy o około 60% – ryzyko nawrotu zmniejszone o około **40%** (**parametr 7.**).

Założono, że niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu (zaraz pod odstawieniem leku lub później) pacjent będzie ponownie włączany do programu i efekt leczenia nawrotu choroby będzie podobny jak przy pierwszym stosowaniu danego leku.

Pytanie 8. Czy w Pani/Pana opinii przedstawiony uproszczony przebieg leczenia w programie i jego konsekwencje w zadowalającym stopniu odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce?
Jeżeli nie, proszę o podanie dodatkowych aspektów, które należałoby uwzględnić przy modelowaniu.
Proszę przy tym pytaniu pominąć aspekty związane z wartością przedstawionych powyżej parametrów – kolejne pytanie dotyczy tych parametrów.

Odpowiedź:

Pytanie 9. Czy w Pani/Pana opinii wartości przedstawionych parametrów modelowania odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce?
Jeżeli nie, proszę o podanie własnych wartości.

Odpowiedź:

<u>Parametr i wstępnie zidentyfikowana wartość</u>	<u>Wartość lepiej odzwierciedlająca praktykę w Polsce</u>
1. Odsetek pacjentów z redukcją DLQI o co najmniej 5 pkt wśród pacjentów z redukcją PASI z zakresu 50 – 75% (wstępnie ustalono 35%)	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 20px;"></div>

2. Odsetek pacjentów z redukcją PASI z zakresu od 75% do 90% wcześniej wyłączanych z programu (sukces terapeutyczny; **0%**)
3. Odsetek pacjentów z redukcją PASI $\geq 90\%$ wcześniej wyłączanych z programu (sukces terapeutyczny; **5%**)
4. Ryzyko utraty odpowiedzi w cyklu 28-dniowym (**2,5%**)
5. Ryzyko zaprzestania leczenia z innych powodów w cyklu 28-dniowym (**1%** infliksymab; **0,2%** ustekinumab etanercept; **0,1%** adalimumab)
6. Średni czas do wystąpienia nawrotu od ostatniej dawki etanerceptu (około **150 dni**)
7. Zmniejszenie ryzyka nawrotu w przypadku stosowania infliksymabu, adalimumabu i ustekinumabu (**40%** → przedłużenie czasu do nawrotu o około 60%)

Pytanie 10.

Czy w Pani/Pana opinii ryzyko zaprzestania leczenia w programie z innych powodów niż brak odpowiedzi na leczenie jest taki sam w całym okresie stosowania leków czy najwyższy w trakcie pierwszych tygodni stosowania leków biologicznych?

Jeżeli najwyższy w trakcie pierwszych tygodni, proszę o zdefiniowanie przez ile tygodni.

Odpowiedź:

Pytanie 11.

Czy w Pani/Pana opinii działania niepożądane związane ze stosowaniem leków biologicznych w leczeniu łuszczycy generują istotne koszty dla NFZ?

Jeżeli tak, proszę o podanie częstych działań niepożądanych związanych z istotnymi kosztami dla NFZ.

Odpowiedź:

Informacje dotyczące realizacji analizowanego programu lekowego i charakterystyki leczonych pacjentów

Pytanie 12.

Jaka jest charakterystyka dorosłych pacjentów przy pierwszym podaniu leku w analizowanym programie?

Proszę o podanie własnych wartości lub potwierdzenie wartości zidentyfikowanych w ramach agregacji wyników badań klinicznych.

Odpowiedź:

Charakterystyka i wstępnie zidentyfikowana wartość
 Średni wiek pacjenta (43 lata)
 Odsetek kobiet (32,5%)
 Średnia masa ciała (87 kg)
 Odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg (26,3%)

Wartość respondenta

Proszę o odpowiedź na poniższe pytania zakładając realizację programu lekowego dla wszystkich analizowanych leków biologicznych (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab) w leczeniu ciężkiej łuszczycy.

Pytanie 13. Jaka w Pani/Pana opinii będzie dawkowanie etanerceptu w analizowanym programie?

Proszę o podanie własnych wartości lub potwierdzenie wartości dotyczącej praktyki klinicznej we Włoszech (wartości podane w nawiasach).

Odpowiedź:

Schemat dawkowania (wstępnie zidentyfikowana wartość)

50 mg raz na tydzień do 24 tygodni (4,7%)
 50 mg dwa razy na tydzień przez pierwsze 12 tygodni i 25 mg dwa razy na tydzień przez kolejne 12 tygodni (64,7%)
 25 mg dwa razy na tydzień do 24 tygodni (30,6%)

Odsetek pacjentów

Suma = 100%

Pytanie 14. Jak często odbywają lub prawdopodobnie będą odbywać wizyty w szpitalu pacjenci stosujący poszczególne leki w analizowanym programie?

Co każde podanie leku wymaga wizyty pacjenta w szpitalu?

Odpowiedź:

<u>Lek</u>	<u>Średnia liczba wizyt w ciągu 12 tygodni leczenia (niezależnie od etapu)</u>	<u>Wizyta przy każdym podaniu (tak/nie)?</u>
Ustekinumab		
Adalimumab		
Etanercept		
Infliksymab		

Wizyta pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego może być rozliczana w ramach świadczenia hospitalizacji jedno- lub wielodniowej lub porady ambulatoryjnej.

Pytanie 15. Jaki jest średni odsetek wizyt pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego rozliczanych w ramach hospitalizacji jedno lub kilkudniowych?

Średnio przez ile dni taki pacjent jest hospitalizowany?

Odpowiedź:

<u>Lek</u>	<u>% hospitalizacji jedno- lub kilkudniowych (u pozostałych – porady ambulatoryjne)</u>	<u>Średnia liczba dni hospitalizacji</u>
Ustekinumab		
Adalimumab		
Etanercept		
Infliksymab		

Informacje dotyczące składowych kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji

Poza lekami z analizowanego programu lekowego pacjent z analizowanej populacji może stosować różne dodatkowe preparaty, przyjmować leki lub suplementy diety; możliwe jest przeprowadzanie są u niego różne zabiegi, przeprowadzane mogą być dodatkowe badania diagnostyczne, odbywane wizyty ambulatoryjne lub pobyty w szpitalu.

Wszystkie ww. kategorie mogą generować dodatkowy koszt dla NFZ i/albo samego pacjenta.

Proszę o przedstawienie składowych ww. kosztu pomijając świadczenia opieki zdrowotnej bezpośrednio związanych z realizacją programu lekowego (koszt leku biologicznego, koszt wizyt w szpitalu w związku z realizacją programu, koszt diagnostyki w programie, koszt kwalifikacji do programu).

Proszę o przedstawienie przekrojowych informacji pozwalających określić przybliżony roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, tj.:

- w przypadku leków w postaci tabletek/roztworów do wstrzykiwań: nazwy handlowej lub nazwy substancji czynnej, średniej długości stosowania leku w roku przy uwzględnieniu ewentualnych powtórných terapii, dawki leku (lub liczby opakowań zużywanych w trakcie roku) i odsetka pacjentów stosujących dany lek;
- w przypadku świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych (pobyty w szpitalu, wizyty ambulatoryjne, badania laboratoryjne): liczby świadczeń w roku, odsetka pacjentów u których te świadczenia są rozliczane oraz kodu świadczenia lub w przypadku braku możliwości podania kodu opisu procedury leczenia umożliwiającej przypisanie odpowiedniego świadczenia;
- w przypadku preparatów pod postacią maści/roztworów do picia proszę o podanie nazwy handlowej lub międzynarodowej (substancja czynna), liczby opakowań preparatu zużywanych w trakcie roku i odsetka pacjentów stosujących dany preparat;
- w przypadku zabiegów nier refundowanych przez NFZ: nazwa i krótki opis zabiegu, liczba zabiegów w ciągu roku i odsetka pacjentów u których dane zabiegi są przeprowadzane.

Pacjentów podzielono na trzy grupy:

- pacjent w trakcie stosowania leków biologicznych w analizowanym programie (pacjent **A**);
- pacjent po zakończeniu skutecznej terapii lekami biologicznymi w programie, tj. pacjent z remisją lub odpowiedzią na leczenie utrzymaną przez maksymalny czas obecności w programie (pacjent **B**);
- pacjent po zakończeniu nieskutecznego/nietolerowanego leczenia biologicznego lub pacjent u którego nie ma możliwości zastosowania leków biologicznych, tj. pacjent spełniający kryteria włączenia do analizowanego programu, u którego nie ma możliwości zastosowania leków biologicznych (brak odpowiedzi, poważne działania niepożądane lub brak refundacji leków) – pacjent **C**.

Proszę o uwzględnienie tylko kosztu związanego z leczeniem łuszczycy i pominięcie np. wizyt w poradni POZ w związku z innymi, niezwiązanymi z łuszczycą, jednostkami chorobowymi.

12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Analiza kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*; CEA) ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie ocenianej interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie ocenianej interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [30] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [32] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [36], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje bezpośrednie rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.