



---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Remsima<sup>®</sup> (infliksymb) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego**

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Kraków, styczeń 2015

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

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

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA .....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	14
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY .....	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	20
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	24
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	49
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU .....	50
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	52
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	54
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	56
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	56
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY .....	58
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY .....	61
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY .....	64
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	66
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	72
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	73
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	74
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	74
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	75
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY .....	77
9. DYSKUSJA .....	77
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	79
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ .....	80
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW .....	81
13. BIBLIOGRAFIA .....	82
14. SPIS TABEL I WYKRESÓW .....	94

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> ; Powierzchnia ciała
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
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
PASI	ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ; Stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
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
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

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> (infliksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> umożliwiającego jego stosowanie w programie lekowym „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)“.
- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego. Ustalono, że wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> wynosi: [redacted] w 2015 roku, [redacted] w 2016 roku, [redacted] w 2017 roku. Wykorzystanie wnioskowanej technologii zostało oszacowane na około: [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku, [redacted] w trzecim roku obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.
- III. Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)“ spowoduje [redacted]  
[redacted]
- IV. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach [redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- V. [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- VI. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej oraz wysoką stabilność inkrementalnych wyników analizy podstawowej z zakresem niepewności nieprzekraczającym z reguły  $\pm 8\%$ . [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- VII. Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Remsima<sup>®</sup> stosowanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wśród dorosłych pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego przemawiają aspekty zdrowotne, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętej refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiające stosowanie Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (BSA>10%, DLQI>10 i PASI>10), nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący co najmniej dwóch standardowych metod leczenia łuszczycy i spełniający 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 dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni [REDACTED]
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano: stosowanie infliksymabu w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) realizowanego łącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) oraz stosowanie 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]; w analizie uwzględniono również wyniki wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy, którzy nie mają dostępu do leczenia biologicznego w chwili obecnej – finansowanie wnioskowanej technologii, jako kolejnej opcji terapeutycznej dostępnej dla pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, nie powinno spowodować napływu pacjentów nieleczonych z PASI >18, BSA >10% i DLQI >10, ale zmiana sposobu finansowania leczenia biologicznego wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (realizacja programu lekowego w miejsce realizacji świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) może być związana ze wzrostem dostępności tego leczenia dla pacjenta z  $18 \geq$  PASI >10, BSA >10% i DLQI >10 (C),
- 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 – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawanym terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [199]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych

wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na lata 2015 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego; kontynuacja leczenia biologicznego infliksymabem w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu łuszczycy wśród pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego; por. rozdział 2.4.).

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]

W ramach analizy podstawowej uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity analizowanych leków. Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i informacje przedstawione w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach (styczeń 2015; szczegóły w [199]).

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, przy uwzględnieniu przede wszystkim: informacji zawartych w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynującego do spraw leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej [114], opinii ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym i informacji na temat leczenia biologicznego w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 [110], [111], [115].

Wyniki przeprowadzonych obliczeń zestawiono z wielkością populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego określoną na podstawie dostępnych wskaźników epidemiologicznych. Przeprowadzono także walidację wyników obliczeń przy uwzględnieniu informacji na temat wykorzystania analizowanych leków raportowanego w komunikatach NFZ z okresu od stycznia 2013 roku do końca września 2014 roku [42], [43], [122]-[138], [145].

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny wielkości populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Ustalono, że w Polsce żyje [REDACTED] chorych, którzy powinni spełniać wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w tym około [REDACTED]

pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, którzy powinni spełniać wszystkie kryteria włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Przedstawione powyżej wyniki obliczeń przeprowadzonych na podstawie wskaźników epidemiologicznych i opublikowanych informacji zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych [redacted]

Na podstawie przeprowadzonej analizy ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima® wynosi:

[redacted]

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima® wyniesie (wartości zaokrąglone):

[redacted]

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

Przy ocenie rocznego kosztu leczenia dodatkowego, kosztu świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego oraz rocznego zużycia porównywanych leków wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [199].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego [redacted]

[redacted]

Ustalono, że rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® w Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach lekowych towarzyszyć będą [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związane będzie [redacted]

[redacted]



Obserwowane różnice w wydatkach z perspektywy płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z: wykorzystania infliksymabu w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej i leczenia infliksymabem pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej niemających dostępu do leczenia biologicznego w chwili obecnej (koszt leku jest głównym czynnikiem wpływającym na wysokość inkrementalnych zmian całkowitych wydatków).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej oraz wysoką stabilność inkrementalnych wyników analizy podstawowej z zakresem niepewności od -8% do +7% wyników analizy podstawowej (oceniając na podstawie wyników dotyczących scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji).

[REDACTED]

[REDACTED]

Spośród pozostałych aspektów testowanych w analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy cechował scenariusz uwzględniający rzeczywiste koszty jednostkowe analizowanych leków [REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnienie kosztów jednostkowych analizowanych leków na poziomie kosztu obserwowanego w okresie styczeń – wrzesień 2014 roku [42] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## WNIOSKI

[REDACTED]

Wykazano zmniejszenie wydatków z portfeli świadczeniobiorców towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego.

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

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wśród dorosłych pacjentów, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (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 dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni [REDACTED]
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano: stosowanie infliksymabu w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) rozliczanego łącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) oraz stosowanie 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]; w analizie uwzględniono również wyniki wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy, którzy nie mają dostępu do leczenia biologicznego w chwili obecnej – finansowanie wnioskowanej technologii, jako kolejnej opcji terapeutycznej dostępnej dla pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, nie powinno spowodować napływu pacjentów nieleczonych z PASI >18, BSA >10% i DLQI >10, ale zmiana sposobu finansowania leczenia biologicznego wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (realizacja programu lekowego w miejsce realizacji świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) może być związana ze wzrostem dostępności tego leczenia dla pacjenta z  $18 \geq$  PASI >10, BSA >10% i DLQI >10 (C),

- 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 – bezpośrednio parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawanym terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [199]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na lata 2015 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych infliksymabu w ramach programu lekowego; kontynuacja leczenia biologicznego infliksymabem w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu łuszczycy wśród pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [199].

Przeprowadzono estymację wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców oceniając wysokość kosztu realizacji programu lekowego, kosztu dodatkowej opieki na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej (por. rozdziały: 2.1., 2.7. i 2.8.) [199].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

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.

Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Remsima<sup>®</sup> 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].

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> (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].

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].

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 została z wykorzystaniem modelu Analizy ekonomicznej [199], 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);



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 [199].

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.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Dokładne informacje na temat dawkowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [199].

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek Remsima® zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 1 Ustawy o refundacji [30]) [40].

Niemniej jednak w ramach Analizy ekonomicznej [199] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii może być związane ze zmianą kategorii kosztu istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy (dopłaty do leków stosowanych w standardowej terapii ogólnej, pełna odpłatność za niektóre procedury medyczne).

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) i perspektywy świadczeniobiorcy.

### 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwa realizacja programu lekowego dla Remsima® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji); punkt początkowy analizy został ustalony na 2015 rok.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [30] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte kilkumiesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej, tj. dnia wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzenia Prezesa NFZ wprowadzającego proponowany program lekowy) wydaje się uzasadnione.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym prawdopodobny moment wystąpienia stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich, niemniej jednak uwagę zwraca wysoka dynamika rynku sprzedaży leków aktualnie refundowanych w analizowanym wskazaniu i wysoce prawdopodobny brak stabilizacji rynku leków stosowanych w programie „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (por. rozdział 2.5.).

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- pierwszy dotyczy zakresu włączania pacjentów do analizowanego programu lekowego i skłonności lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej rozpoczynającej stosowanie wnioskowanej technologii w danym roku);

- drugi dotyczy długości trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach realizacji programu lekowego);
- trzeci aspekt, który został przedstawiony w ramach Analizy ekonomicznej [199], to przedłużenie czasu trwania terapii pacjentów z analizowanej populacji, który docelowo może przełożyć się na wzrost jej liczebności w długim horyzoncie czasowym (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej pacjentów leczonych produktem Remsima® w długookresowej perspektywie),
- czwarty aspekt dotyczy wielkości populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą aktualnie stosujących infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 (w przypadku takiej samej dostępności leczenia infliksymabem w ramach wskazanych świadczeń i w ramach programu lekowego, stabilizacja analizowanego rynku powinna nastąpić w pierwszym roku realizacji programu).

Nie są dostępne dokładne informacje na temat liczby pacjentów stosujących infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490. Dostępne dane wskazują, że 116 i 133 pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI, DLQI i BSA >10) było leczonych w ramach tych świadczeń odpowiednio w 2011 i 2012 roku (pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę infliksymabu, etanerceptu, ustekinumabu lub adalimumabu) [110], [111].

Informacje z protokołów Zespołu Koordynującego wskazują, że pod koniec czerwca 2014 roku 260 pacjentów z ciężką łuszczycą (PASI >18, DLQI i BSA >10) było aktywnie leczonych ustekinumabem lub adalimumabem w istniejącym programie lekowym [114].

Przedstawione informacje mogą świadczyć o: różnej dostępności leczenia biologicznego w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 i w ramach programu lekowego i/albo istotnym wzroście stopnia rozpoznawania choroby u pacjentów i wzroście stopnia przeprowadzania oceny spełniania kryteriów stosowania leczenia biologicznego przez lekarzy prowadzących terapię pacjentów z analizowanej populacji.

Analiza informacji przedstawionych w protokołach Zespołu Koordynującego [114], wskazuje na istotny wzrost pacjentów leczonych w istniejącym programie lekowym między czerwcem 2013 a czerwcem 2014 roku. Nie są dostępne informacje pozwalające ocenić stopień i moment stabilizacji rynku leków stosowanych w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Nawet, jeżeli terapia ustekinumabem i adalimumabem w programie dotyczyłaby wszystkich pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, a w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 leczeniem objęci byłiby tylko pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy, wysoce prawdopodobne jest, że w kolejnych latach będzie obserwowany istotny wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych w ramach istniejącego programu lekowego, niezależnie od realizacji programu lekowego dla wnioskowanej technologii



– liczba pacjentów objętych programem lekowym jest nadal istotnie niższa od wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do istniejącego programu określonej na podstawie wskaźników epidemiologicznych (por. rozdział 2.5.).

Zgodnie z dostępnymi informacjami średni okres ciągłego stosowania leków biologicznych w analizowanym wskazaniu mieści się w zakresie od 5 a 10 lat [70]-[72], [93]-[95]. Realizacja „przerywanego” schematu leczenia może wiązać się z istotnym wydłużeniem średniego czasu stosowania leków biologicznych i to nie tylko ze względu na obecność interwałów pomiędzy kolejnymi terapiami pacjenta w programie, 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).

Wyniki modelu Analizy ekonomicznej [199] (por. arkusz „Model”, dane z kolumny „EK”) wskazują, że odsetek pacjentów leczonych infliksymabem w proponowanym programie spada poniżej 1% dopiero po 13,5 latach od pierwszego zastosowania leku (spadek poniżej 5% obserwowany jest po 7,75 roku od pierwszego zastosowania infliksymabu w programie lekowym).

Różnice w maksymalnej długości leczenia w programie i skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, nawet przy uwzględnieniu możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu, mogą spowodować zmianę liczby pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą leczonych w ramach programów lekowych w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego dla produktu Remsima® i istotnego przekwalifikowania się pacjentów z ustekinumabu, adalimumabu czy etanerceptu na stosowanie infliksymabu. Niemniej jednak metoda kalkulacji wyników niniejszej analizy uwzględniająca ocenę średniorocznego wielkości populacji i średniego zużycia zasobów medycznych w roku (por. rozdziały 2.5. i 2.8.) pozwala zminimalizować wpływ wskazanego aspektu na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego (schemat leczenia związany z lepszymi efektami klinicznymi, dłuższym okresem stosowania będzie związany z wyższym średnim zużyciem leku w przeliczeniu na jednego pacjenta w okresie roku), skutkiem czego został on pominięty przy ocenie wielkości populacji docelowej oraz przy ocenie momentu stabilizacji analizowanego rynku sprzedaży leków.

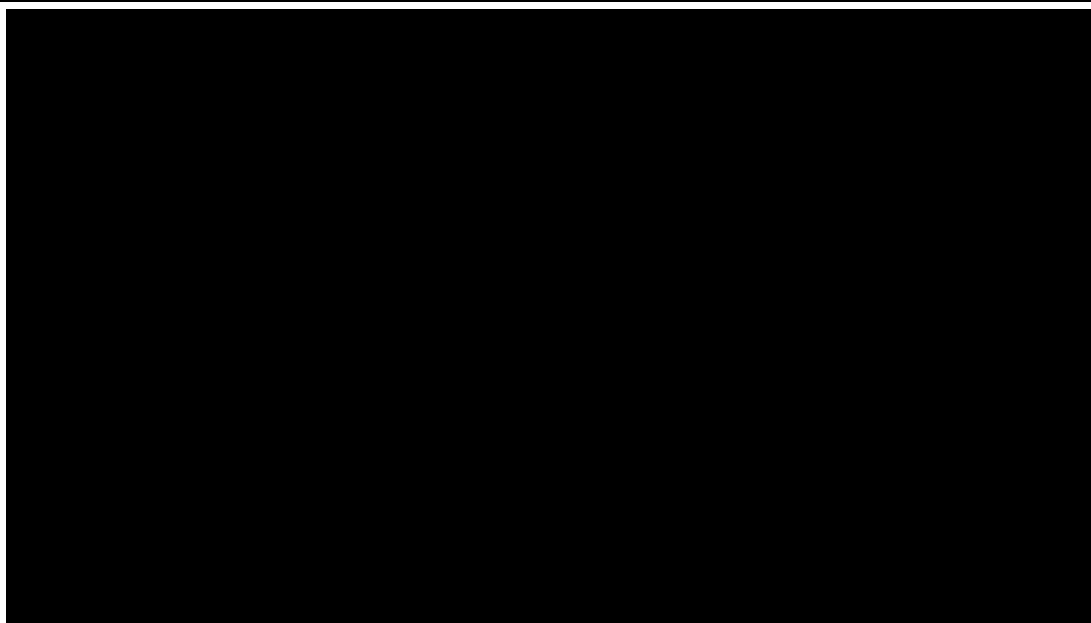
Co więcej większość ankietowanych ekspertów wskazuje, że różnica w maksymalnej długości stosowania leków biologicznych w programie nie powinna wiązać się z różną liczbą pacjentów leczonych w danym momencie w programie (por. rozdział 2.5.).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi w ramach drugiej części badania kwestionariuszowego (por. rozdział 2.5.), realizacja programu lekowego może wiązać się z napływem niewielkiej liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy do programu lekowego, ale głównie w wyniku modyfikacji sposobu finansowania leczenia biologicznego, tj. pacjenci z ciężką postacią łuszczycy leczeni infliksymabem w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 zostaną włączani do proponowanego programu lekowego. Eksperci sugerują jednakże, że realizacja proponowanego programu lekowego dla infliksymabu spowoduje przekwalifikowanie się części pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ze stosowania dostępnych aktualnie schematów leczenia (etanercept, adalimumab i ustekinumab) na stosowanie infliksymabu.

Dodatkowo do populacji pacjentów leczonych w programie z ciężką postacią łuszczycy dojdą pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie mają w chwili obecnej możliwości stosowania leków biologicznych w ramach programu lekowego. Wśród tych pacjentów, część ma możliwość leczenia biologicznego w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, niemniej jednak należy się spodziewać, iż istotna część populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej leczona w proponowanym programie lekowym dla infliksymabu, nie będzie poddawana leczeniu biologicznemu w przypadku utrzymania *status quo*.

Z przedstawionych informacji wynika, że głównym aspektem związanym z momentem stabilizacji analizowanego rynku sprzedaży infliksymabu będzie stopień realizacji terapii biologicznej w programie wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej.

Określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych tempo wzrostu odsetka pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie mają dostępu do leczenia biologicznego w chwili obecnej, a zostaną włączeni do proponowanego programu lekowego, przedstawiono na wykresie poniżej.



**Wykres 1. Stopień realizacji leczenia infliksymabem w programie lekowym wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie mają dostępu do leczenia biologicznego w chwili obecnej.**

Przedstawione informacje sugerują, że „wysycenie” rynku poprzez udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji infliksymabu w ramach programu lekowego powinno nastąpić w ciągu następnych kilku lat realizacji proponowanego programu lekowego. Między 2. a 3. rokiem realizacji proponowanego programu lekowego tempo wzrostu liczby pacjentów z umiarkowaną postacią choroby leczonych w programie będzie zbliżone do tempa wzrostu liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych w programach lekowych (por. rozdział 2.5.).

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Remsima® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 2015 do 2017 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku w 2017 roku. Uwzględniono tym samym stabilizację wpływu refundacji wnioskowanej technologii na wielkość analizowanej populacji pacjentów, przy symulacji stałego wzrostu liczby pacjentów objętych leczeniem w programach lekowych. Oznacza to, że po 2017 roku spodziewany jest dalszy wzrost liczby pacjentów poddawanych leczeniu biologicznemu, ale wynikać on będzie ze wzrostu liczby rozpoznań, czy wzrostu liczby przeprowadzonych ocen kwalifikacji pacjentów do programów lekowych, a nie samego faktu objęcia refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

W opracowaniu (por. rozdziały 3.1. i 8.) przedstawiono również wyniki dla 2014 roku mogące posłużyć do walidacji przeprowadzonego prognozowania nawet w momencie oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT (w przypadku dostępności odpowiednich danych z NFZ).

## 2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w związku z opieką nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu zmianę sposobu finansowania leczenia biologicznego łuszczycy ze środków publicznych („scenariusz istniejący”; infliksymab dostępny w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, tj. z pominięciem wydatków związanych z leczeniem pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego, czyli np. z pominięciem zdiagnozowanych pacjentów, mających zdefiniowane wartości wskaźników nasilenia procesu łuszczycowego – uwzględniono tylko pacjentów u których możliwe jest przeprowadzenie leczenia łuszczycy, czyli niższą wielkość populacji niż wskazywałyby wskaźniki epidemiologiczne (por. rozdział 2.5.1.).

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [40] do opcjonalnych technologii zakwalifikowano:

- 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, tj. 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].

Wszystkie ww. interwencje zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Mając na uwadze prawdopodobny wzrost dostępności leczenia biologicznego dla pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy w wyniku zmiany sposobu finansowania ze środków publicznych leczenia infliksymabem (program lekowy w miejsce realizacji świadczeń 5.53.01.0001436 i






5.52.01.0001490), w opracowaniu uwzględniono schemat uwzględniający kolejne próby stosowania konwencjonalnych metod leczenia ogólnego wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Z uwagi na brak informacji na temat wyników zdrowotnych ww. pacjentów i ich wpływu na koszt z perspektywy płatnika publicznego lub świadczeniobiorcy, w ramach analizy średni roczny koszt ww. postępowania określono na podstawie średniego rocznego kosztu dodatkowej opieki wśród pacjentów przerywających leczenie biologiczne łuszczycy z powodu braku odpowiedzi lub nietolerancji takiego leczenia (por. informacje przedstawione w ramach Analizy ekonomicznej [199]).

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

Uwzględnione dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej [199].

**Tabela 1. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.**

Produkt	Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Moment podawania (tydzień)		Moment 1. oceny skuteczności leczenia*
<b>Remsima<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup></b>	Infliksymab	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6., 14. i następnie co 8 tyg.		14. tydzień ± 7 dni
<b>Stelara<sup>®</sup></b>	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
<b>Humira<sup>®</sup></b>	Adalimumab	80 mg (1. podanie) i 40 mg (kolejne podania)	0., 1., 3., 5. i następnie co 2 tyg.		16. tydzień ± 7 dni
<b>Enbrel<sup>®</sup></b>	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. [199];

\*\* 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.

Do oceny odsetka wykorzystania poszczególnych schematów dawkowania etanerceptu w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki badania obserwacyjnego 85 pacjentów z Włoch [85]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego przedstawione w rozdziale 2.3. Analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [199].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono warunki stosowania infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED]

Mając na uwadze, iż nie są dostępne informacje dotyczące liczby dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, stosujących etanercept w istniejącym programie lekowym w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego przeprowadzono symulację obrazującą zmianę sposobu refundacji etanerceptu, która będzie obserwowana prawdopodobnie już od 2015 roku [198].

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany sposobu refundacji infliksymabu stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej (Remsima®) na:

- wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej stosujących pozostałe opcje terapeutyczne, przy braku zmiany całkowitej liczby pacjentów poddawanych leczeniu biologicznemu (przekwalifikowanie się części pacjentów z ciężką łuszczycą stosujących infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na stosowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego oraz przekwalifikowanie się części pacjentów z ciężką łuszczycą poddawanych leczeniu z wykorzystaniem ustekinumabu, adalimumabu lub etanerceptu w ramach istniejącego programu na stosowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego);
- wielkość populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej stosujących infliksymab w ramach programu lekowego (przekwalifikowanie się części pacjentów z umiarkowaną łuszczycą stosujących infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na stosowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach proponowanego programu lekowego oraz napływ dodatkowych, nie poddawanych leczeniu w istniejącym scenariuszu pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej do proponowanego programu lekowego).

Założono tym samym, że przy dostępie do 3 opcjonalnych technologii lekowych (ustekinumab, adalimumab, etanercept) nie jest spodziewany wzrost wielkości populacji leczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy wynikający z refundacji wnioskowanej technologii. Natomiast ze względu na potencjalne różnice w dostępności leczenia biologicznego finansowanego w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 i w ramach programu lekowego, w opracowaniu założono wzrost wielkości populacji leczonych pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy w wyniku realizacji proponowanego programu lekowego.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
<b>Stosowanie infliksymabu w analizowanym wskazaniu</b>	U pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 (wszystkie preparaty infliksymabu)	U pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy w ramach proponowanego programu lekowego (tylko Remsima®)
<b>Wielkość populacji pacjentów z <u>ciężką</u> postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu</b>	Taka sama w ramach scenariusza nowego jak w przypadku scenariusza istniejącego	
<b>Struktura populacji pacjentów z <u>ciężką</u> postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu</b>	Modelowano zmiany dotyczące: i) przekwalifikowania się pacjentów z ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu na stosowanie Remsima®; ii) zmianę sposobu finansowania leczenia infliksymabem u części pacjentów (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na Remsima® w programie lekowym)	
<b>Wielkość populacji pacjentów z <u>umiarkowaną</u> postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu</b>	Uwzględniono wzrost w ramach scenariusza nowego ze względu na prawdopodobny wzrost dostępności leczenia (napływ dodatkowych pacjentów z umiarkowaną łuszczycą, nieleczonych w przypadku utrzymania <i>status quo</i> )	
<b>Struktura populacji pacjentów z <u>umiarkowaną</u> postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu</b>	Modelowano zmiany dotyczące: i) napływu dodatkowych pacjentów do programu umożliwiającego stosowanie Remsima®; ii) zmianę sposobu finansowania leczenia infliksymabem u części pacjentów (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na Remsima® w programie lekowym)	
<b>Stopień nasilenia choroby wśród pacjentów leczonych w programach lekowych</b>	Ciężka postać łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) – ustekinumab, adalimumab, etanercept;	Ciężka postać łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) – ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab; Umiarkowana postać łuszczycy (18≥ PASI >10, DLQI, BSA >10) – infliksymab;
<b>Dostępne opcje terapeutyczne w ramach programów lekowych</b>	Ustekinumab (Stelara®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®)	Ustekinumab (Stelara®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®), infliksymab (Remsima®)
<b>Dostępne opcje terapeutyczne w ramach 5.53.01.0001436</b>	Infliksymab (Remsima®, Remicade®, Inflectra®)	Brak
<b>Inne różnice pomiędzy scenariuszami</b>	Koszt podawania infliksymabu na poziomie świadczenia 5.52.01.0001490 przy pominięciu świadczeń diagnostycznych	Koszt podawania Remsima® określony na podstawie świadczeń 5.08.07.0000004, 5.08.07.0000003 / 5.08.07.0000001 i przy uwzględnieniu kosztu świadczeń diagnostycznych

Na podstawie zaprezentowanych informacji, wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu populacji pacjentów, u których w okresie obserwacji możliwe jest zastosowanie leczenia biologicznego w scenariuszu nowym.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym

wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w ww. prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami.

Przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku ww. prognoz oraz niepełne informacje dotyczące wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenie wszystkich pacjentów włączanych do istniejącego programu lekowego, czy pacjentów poddawanych leczeniu biologicznemu w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490.

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

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].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych w ramach analizowanego programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego. Pominęto tym samym efekty i koszty wśród pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W opracowaniu do oceny średnich kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji (por. rozdział 2.8.) uwzględniono wynik modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [199].

Tym samym założono, że charakterystyka populacji pacjentów włączonych do ww. modelu odzwierciedla charakterystykę polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów włączonych do modelu przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy ekonomicznej [199].

### **2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI**

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

Na podstawie dostępnych informacji z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynującego do spraw łuszczycy plackowatej [114] określono wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych z wykorzystaniem ustekinumabu i adalimumabu (możliwe było określenie jedynie informacji na temat liczby pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu w danym momencie analizy – dane typu chorobowość).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego i przy uwzględnieniu dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy leczonych etanerceptem lub infliksymabem w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 [110], [111], [115], określono wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej wynikający z realizacją programów lekowych dla tych substancji czynnych.

Na podstawie opublikowanych informacji (przede wszystkim wyników badania [106]), opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego oraz dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 [110], [111], [115] określono liczbę pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej którzy będą włączeni do proponowanego programu lekowego w przypadku jego realizacji.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego określono stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej stosujących ustekinumab i adalimumab na stosowanie etanerceptu, a następnie na stosowanie infliksymabu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń zestawiono z wielkością populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego określoną na podstawie dostępnych wskaźników epidemiologicznych. Przeprowadzono także walidacje wyników obliczeń przy uwzględnieniu informacji na temat wykorzystania analizowanych leków z komunikatów NFZ z okresu od stycznia 2013 roku do końca września 2014 roku [42], [43], [122]-[138], [145].

#### **2.5.2.1. LICZBA CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ PLACKOWATĄ W POLSCE I WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3]**

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat rzeczywistej liczby chorych na łuszczycę w Polsce. Brakuje również opublikowanych informacji z rejestru pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, prowadzonego przy istniejącym programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)“.

W ramach drugiej części badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [199]) określono wielkość populacji pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Ustalono, że chorobowość umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej przy spełnieniu

wszystkich pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego wynosi [REDACTED]

Na podstawie opinii ekspertów ustalono, że chorobowość ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego wynosi około [REDACTED]

Odpowiedzi poszczególnych ekspertów zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – liczba chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej i spełniająca pozostałe kryteria leczenia biologicznego.**

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

Informacje przedstawione w opisie świadczenia rozliczanego w ramach istniejącego programu lekowego wskazują, że w Polsce pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej kwalifikujących się do istniejącego programu lekowego jest od 1000 do 1500 pacjentów rocznie [REDACTED]

Przeprowadzono przegląd medycznych baz danych mających na celu identyfikację informacji dotyczących chorobowości łuszczycy w Polsce i na świecie. Zidentyfikowano opublikowany przegląd systematyczny danych dotyczących chorobowości i zapadalności na łuszczycę [108] oraz dwa źródła informacji na temat chorobowości łuszczycy w Polsce:

- wyniki oceny zakresu realizacji świadczeń rozliczanych wśród pacjentów z łuszczycą w województwie lubelskim w latach 2005-2009 (1,45% osób z populacji ogólnej województwa lubelskiego korzystało w analizowanym okresie ze świadczeń dedykowanych pacjentom z łuszczycą) [118] i
- opublikowaną opinię eksperta klinicznego prof. Andrzeja Kaszuby (chorobowość łuszczycy w Polsce na poziomie 1,5% populacji ogólnej) [103].

Dostępne informacje dla Polski zestawiono z opublikowanymi wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi innych krajów – uwzględniono wyłącznie chorobowość określoną w momencie przeprowadzania badania przekrojowego, tj. rozpowszechnienie łuszczycy w populacji ogólnej w danym punkcie czasowym (dla informacji z innych krajów pominięto dane dotyczące zapadalności i dane dotyczące tzw. chorobowości w zdefiniowanym okresie) [108].

Mając na uwadze, iż niniejsze opracowania dotyczy wyłącznie dorosłych chorych, a rozpowszechnienie łuszczycy jest istotnie niższe wśród dzieci niż wśród dorosłych, przy ocenie liczby chorych na łuszczycę na podstawie wskaźników dotyczących pełnej populacji ogólnej (dzieci i dorosłych łącznie)



**Tabela 5. Podstawowe parametry oceny wielkości analizowanej populacji na podstawie opublikowanych wskaźników epidemiologicznych.**



Ze względu na brak dokładnych informacji, przy estymacji parametrów przedstawionych powyżej poczyniono kilka założeń dotyczących charakteru populacji pacjentów włączonych do uwzględnionych badań; założono, że:

- w badaniu [106] obserwacji poddano głównie pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy (tj. bez pacjentów z BSA <3%; najprawdopodobniej jest to poprawne założenie, gdyż wykazano, że 77% pacjentów włączonych do tego badania ma wskaźnik BSA >10%);
- w badaniu [102] obserwacji poddano tylko pacjentów, którzy odbywają wizyty w ośrodku medycznym lub poradni w związku z leczeniem łuszczycy (również założenie z wysokim prawdopodobieństwem spełnione ze względu na charakter badania);
- w badaniu [112] obserwacji poddano wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą;
- w badaniu [116] obserwacji poddano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy;
- informacje przedstawione w [120], [121], dotyczą pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą odbywających wizyty w poradniach/ośrodkach medycznych (wskazane źródła zawierają opinie ekspertów najprawdopodobniej poparte przeglądem literatury).

Prawdopodobieństwo spełniania kryteriów ilościowych w zakresie wartości PASI, DLQI i BSA wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą określono przy uwzględnieniu dystrybuanty rozkładu wielowymiarowego dopasowanego do wyników badania [106]. Uwzględniono dane dotyczące pełnej populacji badania [106]. W badaniu [106] przedstawiono również informacje dotyczące pacjentów z Polski, ale bez podania współczynników korelacji poszczególnych wskaźników nasilenia łuszczycy (współczynniki korelacji podano wyłącznie dla pełnej populacji badania uwzględniającej pacjentów ze wszystkich analizowanych rejonów Europy).

Na podstawie raportowanych median (konieczne było założenia symetryczności rozkładu) i odchyłeń standardowych wskaźników PASI, DLQI, BSA dla pełnej populacji badania [106] oraz współczynników

korelacji pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami nasilenia łuszczycy, przy uwzględnieniu procedury *pmvt* pakietu *mvtnorm* [113], określono odsetek pacjentów z PASI >18, DLQI, BSA >10 [REDACTED] i odsetek pacjentów z PASI, DLQI, BSA >10 [REDACTED]

Walidacji zastosowanej metody dokonano w ramach estymacji odsetka pacjentów z PASI i DLQI powyżej 10, który wyniósł [REDACTED]

Szczegóły ww. obliczeń przedstawiono w arkuszu „Obliczenia BIA” (wiersz od 41. do 78.).

Iloczyn liczby chorych na łuszczycę w Polsce [REDACTED] i wartości parametrów od 1. do 5. przedstawionych w tabeli powyżej (z uwzględnieniem parametru 4a lub 4b) pozwolił określić wielkość populacji pacjentów żyjących w Polsce, którzy powinni spełniać wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Ustalono, że w Polsce żyje [REDACTED] którzy powinni spełniać wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w tym [REDACTED] pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, którzy powinni spełniać wszystkie kryteria włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Na podstawie wskaźników epidemiologicznych i opublikowanych informacji ustalono wielkość populacji docelowej zbliżoną do wielkości wskazanej przez ekspertów klinicznych [REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że przedstawione powyżej wartości dotyczą teoretycznej liczby pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego lub istniejącego programu lekowego. Nie wszyscy chorzy z populacji, której wielkość podano powyżej mają przeprowadzoną ocenę stopnia nasilenia procesów łuszczycowych czy udokumentowaną nieskuteczność lub nietolerancję na co najmniej dwie metody standardowego leczenia ogólnego. Również nie wszyscy mogą mieć możliwość korzystania ze świadczeń gwarantowanych (brak ważnego

<sup>1</sup> Kod procedury: *pmvt(lower=c(18,10,10), upper=Inf, c(12,23,11), sigma=matrix(c(139.24,210.571,32.214,210.571,462.25,60.2,32.214,60.2,49),3,3), type = "shifted")*

<sup>2</sup> Kod procedury: *pmvt(lower=c(10,10,10), upper=Inf, c(12,23,11), sigma=matrix(c(139.24,210.571,32.214,210.571,462.25,60.2,32.214,60.2,49),3,3), type = "shifted")*

<sup>3</sup> Kod procedury: *pmvt(lower=c(10,-Inf,10), upper=Inf, c(12,23,11), sigma=matrix(c(139.24,210.571,32.214,210.571,462.25,60.2,32.214,60.2,49),3,3), type = "shifted")*

ubezpieczenia lub brak poprawnej diagnozy w sytuacji np. różnego stopnia wykrywalności łuszczycy w województwie lubelskim i w pozostałych regionach Polski).

Przedstawiony aspekt może potwierdzać m.in. różnica pomiędzy teoretyczną wielkością populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy powinni spełniać wszystkie kryteria włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [redacted]

Wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]), tj. zdiagnozowanych pacjentów z łuszczycą w całej Polsce posiadających udokumentowaną umiarkowaną lub ciężką postać choroby i spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu w horyzoncie analizy wpływu na budżet, została przedstawiona w kolejnych rozdziałach.

Mając na celu spełnienie wszystkich wymagań stawianym analizom wpływu na budżet w Polsce [3], w tabeli poniżej dodatkowo przedstawiono wielkość populacji pacjentów, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Remsima®.

**Tabela 6. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [3]).**

Zarejestrowane wskazanie [65]	Refundowane? [37]	Roczna wielkość populacji	Źródło/opis
Reumatoidalne zapalenie stawów	tak, B.33.	około 4300	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [58]
Choroba Crohna	tak, B.32.	około 1500 (od 1200 do 1700)	Na podstawie opinii eksperta zamieszczonej w analizie weryfikacyjnej [59], [139]
Wrzodzące zapalenie jelita grubego	Tak (u części pacjentów), B.55.	około 2400 (od 1800 do 2700)	Założono 1,57-krotnie większą populację jak dla choroby Crohna, przy uwzględnieniu różnicy w chorobowości w Europie (505/322 na 100 tys.) [140] i przy założeniu takiego samego odsetka predyspozycji do leczenia infliksymabem. Brak alternatywnych danych.
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	tak, B.36.	około 1100	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [51]
Łuszczycowe zapalenie stawów	tak, B.35.	około 1000	Na podstawie opinii Prezesa NFZ przedstawionej w [50]
Łuszczyca	nie	[redacted]	[redacted]
SUMA	-	[redacted]	[redacted]

Ustalono, że wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana wynosi [redacted] przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań, w tym [redacted] pacjentów z łuszczycą.

## 2.5.2.2. LICZBA PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ PLACKOWATĄ PODDAWANA LECZENIU BIOLOGICZNEMU W RAMACH PORÓWNYWANYCH SCENARIUSZY – WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B, PKT. 1 LIT. C I PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

Informacja na temat momentu inicjalizacji programu lekowego dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podstawowe informacje na temat realizacji istniejącego programu lekowego.

Lek	Data zainicjowania programu*	Źródło	Data wejścia w życie**	Źródło
Ustekinumab	1 stycznia 2013	Dz. Urz. Min. Zdrow. 12. 103	2 kwietnia 2013	Zarządzenie Nr 3/2013/DGL
Adalimumab	1 lipca 2013	Dz. Urz. Min. Zdrow. 13. 24	1 sierpnia 2013	Zarządzenie Nr 42/2013/DGL
Etanercept	1 listopada 2014	Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71	1 lutego 2015 roku	Zarządzenie Nr 2/2015/DGL

\* data wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego program lekowy ([www.mz.gov.pl](http://www.mz.gov.pl));

\*\* data wejścia w życie Zarządzenia Prezesa NFZ wykluczającego lek ze świadczenia 5.53.01.0001436 ([www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)).

Dostępne informacje na temat liczby pacjentów leczonych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490.

	2011*	2012*	2013**	Źródło
Liczba świadczeń 5.52.01.0001490	759	778	420	[115]
Liczba pacjentów z PASI, DLQI i BSA > 10	116	133	bd	[110], [111]

\* uwzględniono leki: infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept.

\*\* uwzględniono leki: infliksymab, etanercept, ustekinumab (do 2 kwietnia 2013 roku), adalimumab (do 1 sierpnia 2013 roku).

Na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej [114] ustalono liczbę pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) poddawanych leczeniu ustekinumabem lub adalimumabem w ramach istniejącego programu lekowego (tabela poniżej).

Tabela 9. Liczba pacjentów w programie „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” stosująca ustekinumab lub adalimumab [114].

Data analizy rejestru	Liczba pacjentów w programie	Protokół nr
-	Brak danych	1
-	Brak danych	2
24-06-2013	98	3
29-07-2013	47	4
26-08-2013	78	5

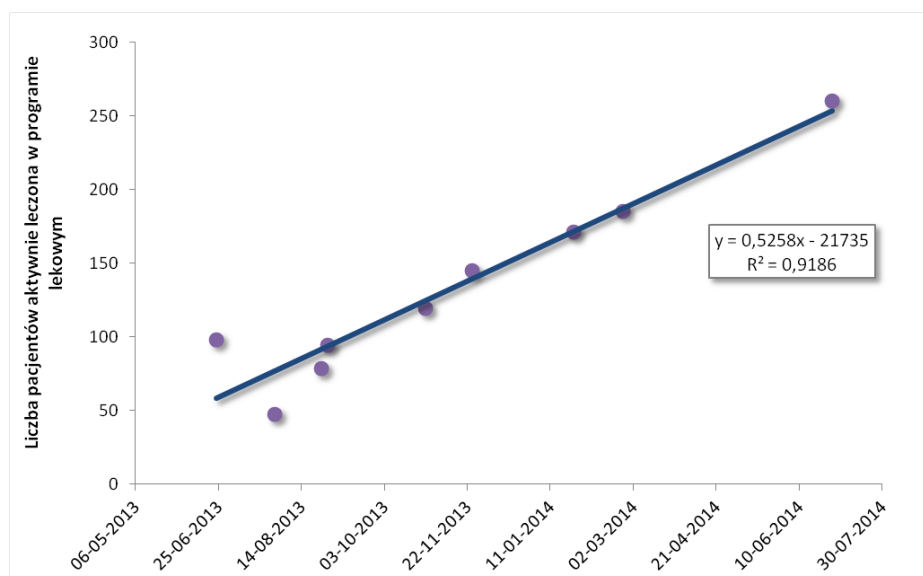


Data analizy rejestru	Liczba pacjentów w programie	Protokół nr
30-08-2013	94	6
28-10-2013	119	7
25-11-2013	145	8
25-01-2014	171	9
24-02-2014	185	10
31-03-2014	Brak danych	11
28-04-2014	Brak danych	12
26-05-2014	Brak danych	13
30-06-2014	260	14

Przedstawione informacje stanowiły podstawę do przeprowadzenia obliczeń zaprezentowanych w kolejnych rozdziałach.

#### 2.5.2.2.1. LICZBA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LECZONA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Na podstawie informacji przedstawionych w Tabeli 9. przeprowadzono ekstrapolację liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych ustekinumabem lub adalimumabem w ramach istniejącego programu lekowego – uwzględniono rozpowszechnienie terapii ustekinumabem lub adalimumabem w danym momencie (wykres poniżej).



Wykres 2. Regresja liczby pacjentów aktywnie leczona w programie lekowym z wykorzystaniem ustekinumabu lub adalimumabu.

Na podstawie przeprowadzonej regresji prostoliniowej ustalono, że uwzględniony model odpowiada za prawie 92% obserwowanej zmienności liczby pacjentów leczonych w istniejącym programie lekowym (istotność modelu ustalona na poziomie  $p < 0,0001$ ).

Wartości współczynników zastosowanego modelu regresji, wykorzystanego przy ekstrapolacji liczby pacjentów aktywnie leczonych w ramach istniejącego programu lekowego (pacjenci z ciężką postacią łuszczycy leczenie z wykorzystaniem ustekinumabu lub adalimumabu), zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Skrajne scenariusze wielkości populacji zaprojektowano z uwzględnieniem 95% przedziału ufności dla obydwu parametrów modelu (uwzględniono rozkład normalny wieloczynnikowy analizowany z wykorzystaniem dekompozycji Cholesky'ego).

Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonej regresji znajdują się w części BIA02.B arkusza „Ustawienia BIA” (wiersze od 38. do 60.) i w arkuszu „Obliczenia BIA” (wiersze od 127. do 174.).

**Tabela 10. Parametry modelu regresji prostoliniowej.**

	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
<b>Wyraz wolny</b>	-21 734,6816	-16 911,6841	-26 557,6790
<b>Współczynnik daty</b>	0,5258	0,4095	0,6421

Na podstawie modelu przedstawionego powyżej możliwa była ocena liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych w danym dniu horyzontu czasowego (pacjenci przyjmujący ustekinumab lub adalimumab w danym dniu lub pacjenci w okresie między kolejnymi dawkami w programie).

W analizie wpływu na budżet uwzględniono średnioroczną wielkość populacji pacjentów leczonych w istniejącym programie lekowym jako estymator wykorzystany przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców.

Wyboru ww. estymatora dokonano przy uwzględnieniu braku informacji na temat struktury pacjentów leczonych w istniejącym programie lekowym (np. informacji dotyczących odsetka pacjentów przyjmujących lek po raz pierwszy, pacjentów przyjmujących kolejne dawki leku i/albo pacjentów kończących leczenie w programie).

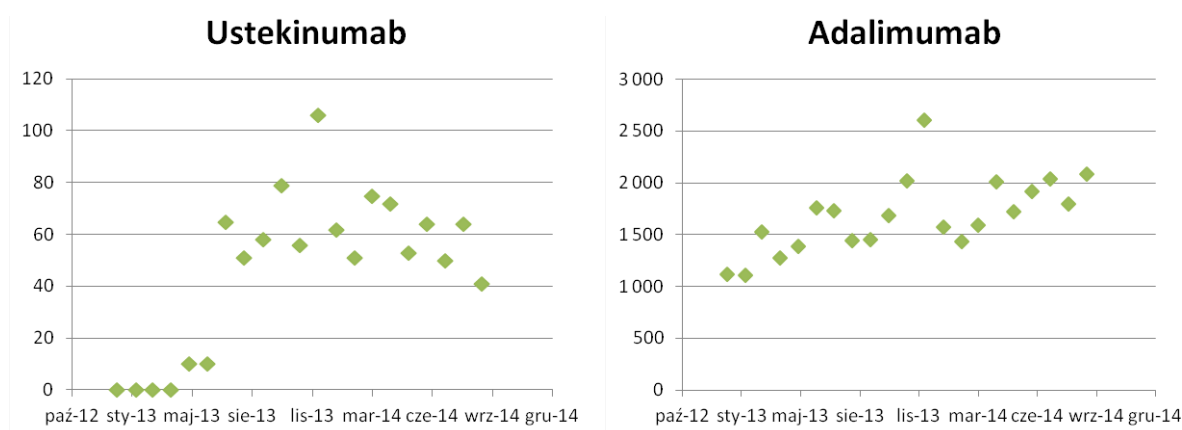
Uwzględnienie średniorocznej liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie i średniego rocznego kosztu czy zużycia zasobów medycznych przez standardowego pacjenta powinno być zadowalającym przybliżeniem wydatków obserwowanych w praktyce klinicznej (por. rozdział 2.8.).

Po określeniu średniorocznej liczby pacjentów leczonych w programie, określono liczbę pacjentów stosujących poszczególne opcje dostępne w tym programie (ustekinumab, adalimumab).

Wykorzystano w tym celu:

- dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań Stelara<sup>®</sup> w okresie od lipca 2013 roku do września 2014 roku [42], [43], [122]-[138], [145],
- wyników pierwszej części badania kwestionariuszowego dotyczących aktualnego wykorzystania ustekinumabu w programie lekowym (wyniki i kwestionariusz przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40]),
- wyników drugiej części badania kwestionariuszowego dotyczących oczekiwanego wykorzystania ustekinumabu w programie lekowym (wyniki i kwestionariusz przedstawione w Analizie ekonomicznej [199]).

Liczba zrefundowanych opakowań produktów Stelara<sup>®</sup> i Humira<sup>®</sup> została zaprezentowana na wykresie poniżej.



**Wykres 3. Miesięczna liczba zrefundowanych opakowań preparatów ustekinumabu i adalimumabu w okresie od stycznia 2013 roku do września 2014 roku [42], [43], [122]-[138], [145].**

Na podstawie zaprezentowanych informacji do oceny średniego wykorzystania ustekinumabu wybrano dwa okresy: lip 2013 – wrz 2014 (odrzucono początkowy okres realizacji programu wyraźnie odstający od pozostałych danych) oraz paź 2013 – wrz 2014 (ostatni rok) [42], [43], [122]-[138], [145].

Ustalono, że liczba zrefundowanych opakowań produktu Stelara<sup>®</sup> wyniosła 946,84 w okresie od lipca 2013 roku do końca września 2014 roku oraz 772,84 w okresie od października 2013 roku do końca września 2014 roku. Średnia roczna liczba mg ustekinumabu zrefundowana w ww. okresach wyniosła odpowiednio 34 086,40 i 34 778,00.

Uwzględniając średnie roczne zużycie ustekinumabu przez jednego standardowego pacjenta

określono, że średnioroczna wielkość populacji pacjentów stosujących ustekinumab mogła wynieść pacjentów odpowiednio w okresie od lipca 2013 roku do końca września 2014 roku i od października 2013 roku do końca września 2014 roku.

Wykorzystując model regresji sparametryzowany w Tabeli 10., określono że średnia wielkość populacji pacjentów leczonych ustekinumabem lub adalimumabem w ww. okresach wynosi odpowiednio:

Na podstawie wyników przeprowadzonych obliczeń ustalono, że spodziewany udział ustekinumabu w terapii pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej wynosi w przybliżeniu:

Wartości dotyczące ostatniego roku danych sprzedażowych zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej

Na podstawie zaprezentowanych danych ustalono także, że w analizowanym okresie realizacja programu lekowego dla adalimumabu (dane dotyczą scenariusza najbardziej prawdopodobnego). Są to wartości zbyt małe do zaobserwowania na podstawie danych sprzedażowych na poziomie średnio 1800 opakowań leku miesięczne. Z tego powodu dane sprzedażowe produktu Humira® nie zostały uwzględnione w ramach oceny wykorzystania adalimumabu w analizowanym programie lekowym ani w ramach walidacji.

Na uwagę zasługuje, że pominięcie danych z okresu od lipca do września 2014 roku istotnie wpływa na obserwowany udział ustekinumabu (estymowany udział dla okresów lip 2013 – lip 2014 i sie 2013 – lip 2014

W ramach pierwszej części badania kwestionariuszowego (por. dane przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40]) eksperci wskazali aktualne wykorzystanie ustekinumabu w programie, które wyniosło średnio



Ze względu na brak możliwości uwzględnienia dokładnych danych z NFZ w zakresie liczby pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 [110], [111], w ramach drugiej części badania kwestionariuszowego zapytano ekspertów klinicznych jaki ich zdaniem będzie względny wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych w programie lekowym w wyniku realizacji programu lekowego dla etanerceptu i infliksymabu.

Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – względny wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy wynikający z włączenia nowych opcji terapeutycznych do programu.**



W ramach niniejszej analizy założono, że wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy obserwowany w przypadku realizacji programu lekowego dla etanerceptu będzie obserwowany zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i nowego scenariusza już od 2015 roku.

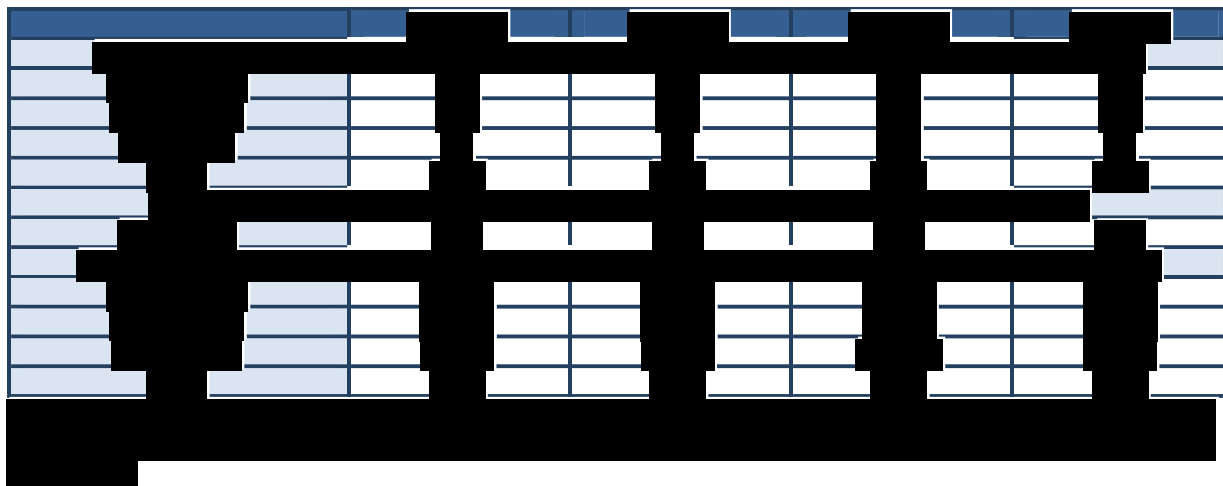
Wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy obserwowany w przypadku realizacji programu lekowego dla infliksymabu będzie obserwowany wyłącznie w ramach scenariusza nowego. Założono dodatkowo, że wszyscy ww. pacjenci w ramach scenariusza istniejącego leczenia będą w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, zgodnie z założeniami analizy przyjmującymi, że refundacja kolejnej opcji terapeutycznej (infliksymabu) nie spowoduje napływu dodatkowych, wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej do programu (por. rozdział 2.4.).

Dodatkowo poza włączeniem do programu lekowego pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, którzy stosowaliby etanercept i infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, w opracowaniu założono, że zmiana sposobu refundacji leczenia ciężkiej postaci łuszczycy etanerceptem i infliksymabem spowoduje przekwalifikowanie się części pacjentów, którzy stosowaliby ustekinumab lub adalimumab w istniejącym programie lekowym w przypadku braku finansowania etanerceptu i infliksymabu w programie lekowym na stosowanie etanerceptu lub infliksymabu w przypadku realizacji programu lekowego dla tych leków.

Stopień przekwalifikowania się pacjentów ze stosowania adalimumabu i ustekinumabu na stosowanie etanerceptu określono na podstawie wyników części drugiej badania kwestionariuszowego.

Ekspertów zapytano o docelową strukturę leczenia ciężkiej postaci łuszczycy w programie lekowym w przypadku jego rozszerzenia o etanercept.

**Tabela 14. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – wpływ włączenia etanerceptu do istniejącego programu na strukturę leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.**



Przy założeniu, że eksperci uwzględnili wzrost wielkości populacji po włączeniu etanerceptu przy ocenie docelowej struktury leczenia w programie ustalono, że wypadkowe przejęcie ustekinumabu i adalimumabu przez etanercept wyniesie [redacted].

W obliczeniach założono, że wskazane powyżej przekwalifikowanie się pacjentów na stosowanie etanerceptu obserwowane będzie już od 2015 roku, zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ze stosowania ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu na stosowanie infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego (uwzględniono przekwalifikowanie wyłącznie w ramach scenariusza nowego) określono w ramach 3 wariantów. Pierwsze dwa warianty uwzględniają wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego i zostały przeprowadzone z wykorzystaniem metod analogicznych jak w przypadku oceny przekwalifikowania się pacjentów na stosowanie etanerceptu.

Trzeci wariant uwzględnia stopień przekwalifikowania się pacjentów w programie określony na podstawie odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytania zadane w związku ze zmianą projektu programu lekowego dla wnioskowanej technologii [redacted].

[redacted] wariant oparto na wskazanym przez ekspertów odsetku przekwalifikowania się pacjentów na stosowanie infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego.

W opracowaniu założono, że przekwalifikowanie się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy na stosowanie infliksymabu będzie liniowo wzrastać każdego roku z osiągnięciem wartości wskazanych przez ekspertów w 3. roku realizacji proponowanego programu lekowego (por. rozdział 2.3.).

Wartości parametrów uwzględnionych w ramach wszystkich wariantów oceny stopnia przekwalifikowania się pacjentów na stosowanie infliksymabu refundowanego w ramach proponowanego programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Docelowy (obserwowany w 3. roku) stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ze stosowania etanerceptu, ustekinumabu i adalimumabu na stosowanie infliksymabu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.**



The table is almost entirely redacted with black boxes. Only a few small yellow markers are visible on the grid lines.

\* opracowany w analogiczny sposób jak przy ocenie wpływu refundacji etanerceptu

\*\*opracowany przy założeniu, że eksperci nie uwzględnili wzrostu populacji pacjentów leczonych w programie – podali strukturę leczenia dotyczącą pacjentów leczonych w programie z wykorzystaniem ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu przed realizacją programu lekowego dla infliksymabu.

Przedstawione stopnie przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy na stosowanie infliksymabu (Remsima®) w ramach proponowanego programu lekowego przypisano 3. roku realizacji programu, przyjmując w 1. i 2. roku jego realizacji [redacted]

Zestawienie średniorocznych wielkości populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI >18, DLQI, BSA >10) uwzględnionych w ramach porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.





z ciężką postacią łuszczycy oraz docelowego stopnia wzrostu wielkości populacji pacjentów w programie w przypadku rozszerzenia docelowej populacji pacjentów włączanych do programu z ciężkiej na ciężką i umiarkowaną postać łuszczycy (dołączenie pacjentów z potwierdzoną umiarkowaną postacią łuszczycy, tj.  $18 \geq \text{PASI} > 10$ ,  $\text{DLQI}$ ,  $\text{BSA} > 10$ ).

W rozdziale 2.5.2.1. przedstawiono wyniki obliczeń obrazujących rozkład wartości analizowanych wskaźników nasilenia łuszczycy w populacji pacjentów włączonych do badania [106].

Ustalono, że wśród pacjentów z łuszczycą odsetek pacjentów z  $\text{PASI} > 18$ ,  $\text{DLQI}$ ,  $\text{BSA} > 10$  wynosi

[REDACTED]

Przyjmując, że badania diagnostyczne mające ocenić kwalifikacje do istniejącego programu lekowego przeprowadzane są równomiernie wśród pacjentów łuszczycą, należy się spodziewać, że wartości przedstawione w poprzednim rozdziale obrazują zdiagnozowaną część populacji chorych z ciężką postacią łuszczycy, [REDACTED]

[REDACTED] będzie obrazował wielkość populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą umiarkowanej postaci łuszczycy, spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Określona wartość [REDACTED] obrazuje docelowy wzrost wielkości populacji pacjentów leczonych w programie lekowym w przypadku rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wszystkich leków w programie lekowym o umiarkowaną postać łuszczycy plackowatej.

Przedstawiona wartość została potwierdzona przez ekspertów klinicznych uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego [REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 17. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – docelowy wzrost wielkości populacji leczonej w programie lekowym wynikający z jego rozszerzenia na pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej.**

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

W ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego uwzględniono wartość analizowanego parametru określoną na podstawie wyników badania [106] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wielkość populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Na wskazane wartości wpływają zarówno parametry oceny wielkości populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy jak i parametr opisany powyżej.

**Tabela 18. Maksymalna liczba pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy kwalifikująca się do proponowanego programu lekowego.**

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

Na populacją pacjentów, której liczebność przedstawiono powyżej, składają się pacjenci leczeni w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, ale przede wszystkim pacjenci, którzy w chwili obecnej nie mają dostępu do leczenia biologicznego.

Liczbę pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej objętych leczeniem biologicznym w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 określono na podstawie wyników ekstrapolacji liczby pacjentów leczonych w ramach ww. świadczeń w 2011 i 2012 roku.

Dane NFZ cytowane w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [110], [111] świadczą, że w 2011 i 2012 odpowiednio 116 i 133 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej stosowało leki biologiczne (PASI, DLQI, BSA >10).

Zakładając taką samą strukturę populacji pacjentów leczonych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 jak w całej zdiagnozowanej populacji, tj. taki sam udział pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej wśród wszystkich pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] określono, że pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej leczonych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 było: [REDACTED]

przy uwzględnieniu zakresu względnego wzrostu wielkości populacji docelowej po rozszerzeniu programu na umiarkowaną postać łuszczycy, [REDACTED]

Liczbę pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej ( $18 \geq \text{PASI} > 10$ ,  $\text{DLQI}$ ,  $\text{BSA} > 10$ ), którzy mieliby możliwość stosowania leków biologicznych w ramach świadczenia 5.53.01.0001436, ale nie mają możliwości włączenia do proponowanego programu lekowego ze względu na PASI z zakresu od 10 do 18 określono w ramach ekstrapolacji ww. wartości.

Ustalono, że liczba pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej leczona w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 w przypadku utrzymania *status quo* wyniesie:

[REDACTED]

Założono, że wszyscy ww. pacjenci będą stosować infliksymab w ramach świadczenia 5.53.01.0001436, ponieważ od 1 lutego 2015 roku będzie to jedyna substancja czynna dostępna w ramach tego świadczenia [198].

Zakres „napływu” dodatkowych, wcześniej nieleczonych pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy do proponowanego programu lekowego określono przy uwzględnieniu wyników drugiej części badania kwestionariuszowego.

**Tabela 19. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – odsetek chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy i spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu leczony infliksymabem\*.**



\* Pytanie uzupełniono opisem, że: 100% - to wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy, spełniający 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; 0% - to brak napływu dodatkowych pacjentów do programu – włączenie tylko pacjentów z umiarkowaną postacią, którzy mieliby możliwość stosowania leków biologicznych w ramach świadczeń szpitalnych.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów ustalono, że odsetek pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie mieliby dostępu do leczenia biologicznego w przypadku utrzymania *status quo*, a zostaną włączeni do programu lekowego dla infliksymabu w przypadku jego realizacji wyniesie:

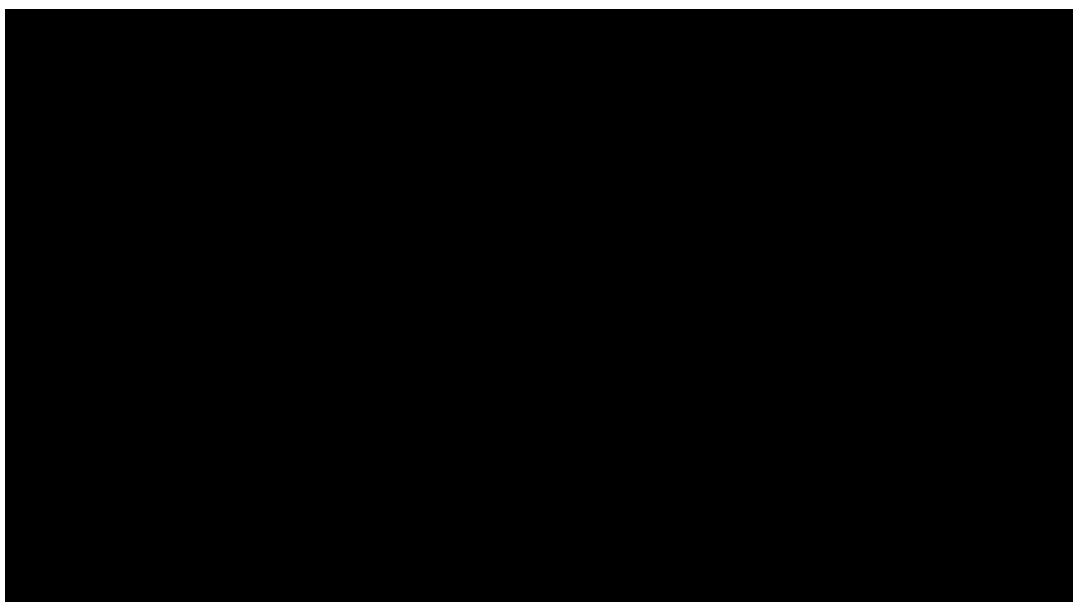
[REDACTED]



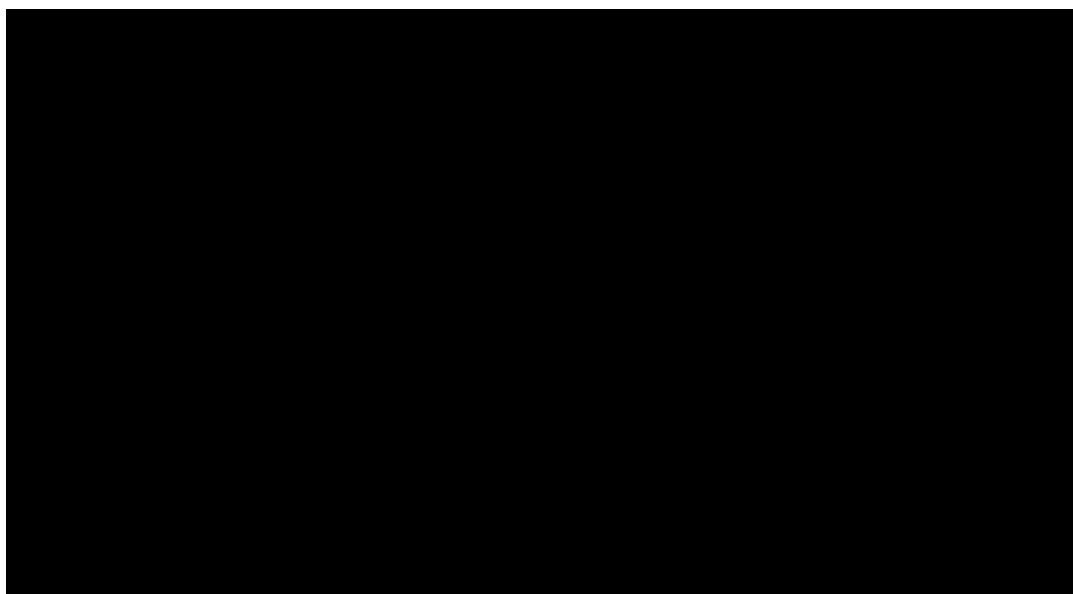




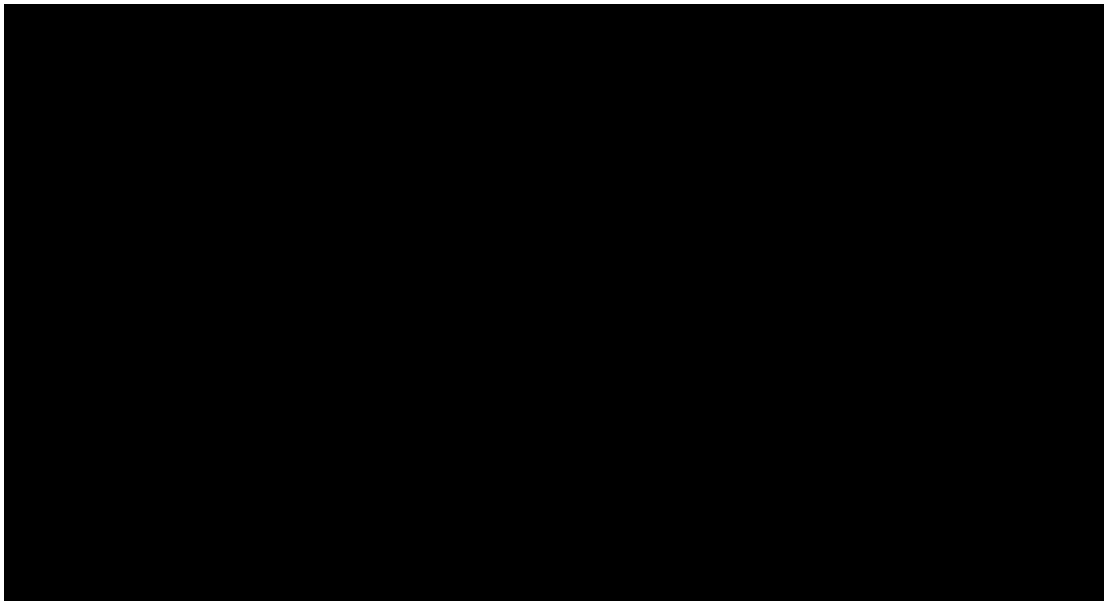
Przyjmując, że w Polsce może żyć [redacted] pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniających pozostałe kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego określono stopień realizacji leczenia biologicznego wśród pacjentów z analizowanej populacji (por. wykresy poniżej).



Wykres 4. Podsumowanie wielkości analizowanej populacji – scenariusz najbardziej prawdopodobny.



Wykres 5. Podsumowanie wielkości analizowanej populacji – scenariusz minimalny.



Wykres 6. Podsumowanie wielkości analizowanej populacji – scenariusz maksymalny.

### 2.5.2.3. LICZBA PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST STOSOWANA W INNYCH WSKAZANIACH NIŻ ŁUSZCZYCA (UZUPEŁNIENIE WIELKOŚCI POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A I PKT 2 [3])

Mając na celu spełnienie wszystkich wymagań stawianym analizom wpływu na budżet w Polsce [3], w tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo wielkość populacji pacjentów, którzy aktualnie stosują wnioskowaną technologię w ramach innych wskazań do stosowania niż łuszczycy.

W obliczeniach uwzględniono: dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia do końca września 2014 roku [42], średnią masę ciała pacjenta wynoszącą 70 kg [59] oraz zarejestrowany schemat dawkowania [65].

Przedstawiono liczbę osobolat terapii z wykorzystaniem infliksymabu gdyż nie są dostępne informacje na temat struktury leczonych pacjentów (np. odsetek rozpoczynających leczenie, kończących itd.).

Tabela 22. Liczba osobolat terapii z wykorzystaniem infliksymabu we wskazaniach innych niż łuszczycy.



Ustalono, że wielkość populacji pacjentów stosujących infliksymab w innych wskazaniach niż leczenie łuszczycy plackowatej można szacować w Polsce na [redacted]

[redacted]



Realizacja proponowanego programu lekowego wśród pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej nie spowoduje zmiany wielkości populacji pacjentów stosujących infliksymab w innych wskazaniach (ww. wartość dotyczy zarówno scenariusza istniejącego jak i nowego).

## 2.6. ANALIZA WPLYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W celu uwzględnienia wszystkich aspektów zdrowotnych dotyczących pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych technologii.

Wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych [41].

Nie przeprowadzono modelowania bezpośrednio korelującego punkty końcowe badań klinicznych obrazujące bezpośrednie efekty zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych, tylko wykorzystano średnie, niezdyskontowane roczne koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji leczonym z wykorzystaniem leków z analizowanego rynku, określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [199].

Uwzględniono wpływ poszczególnych schematów terapeutycznych na zużycie zasobów medycznych związanych z realizacją leczenia biologicznego oraz koszt dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, uwzględniając tym samym efekty zastosowania porównywanych technologii lekowych w odniesieniu do zmiany zasobów zużywanych w ramach opieki wspomagającej leczenie biologiczne [199].

Szczegóły dotyczące przeprowadzenia modelowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [199].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym przede wszystkim ze względu na brak możliwości wiarygodnej oceny efektów klinicznych (np. lat życia skorygowanych o jakość) wśród pacjentów podejmujących kolejne próby leczenia z wykorzystaniem klasycznych metod terapii ogólnej (w opracowaniu do oceny kosztów opieki wśród tych pacjentów wykorzystano informacje dotyczące zużycia zasobów wśród pacjentów przerywających leczenie biologiczne łuszczycy z powodu braku odpowiedzi lub nietolerancji takiego leczenia (por. informacje przedstawione w ramach Analizy ekonomicznej [199])).

## 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono koszt leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

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

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [199]. Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] i aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[49], [57], [141]-[144], [198] (styczeń 2015).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [199] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe dane wykorzystane przy ocenie kosztów stosowania porównywanych interwencji. Przedstawiono wyłącznie koszt jednostkowy leków biologicznych.

Tabela 23. Koszty jednostkowe leków biologicznych [199].

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
<b>Oficjalne koszty jednostkowe (wariant analizy podstawowej)</b>			
<b>Adalimumab</b>	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4 363,63 PLN	54,5454 PLN
<b>Etanercept</b>	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
<b>Ustekinumab</b>	Stelara®, jedn. z 45 mg	14 628,60 PLN	325,0800 PLN
<b>Infliksymab</b>	Remsima®, jedn. 100mg	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Wszystkie leki, jedn.100 mg	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
<b>Koszty jednostkowe z okresu sty-wrz 2014 roku [42] (wariant analizy wrażliwości)</b>			
<b>Adalimumab</b>	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4130,93 PLN	51,6366 PLN
<b>Etanercept</b>	Enbrel®, 4 jedn. po 50 mg*	3883,95 PLN	19,4198 PLN
	Enbrel®, 4 jedn. po 25 mg	1942,19 PLN	19,4219 PLN
<b>Ustekinumab</b>	Stelara®, jedn. z 45 mg	11 358,72 PLN	252,4160 PLN
<b>Infliksymab</b>	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 - wrz 2014 roku [42] średni koszt opakowania zawierającego 4 amp.-strz. lub wstrzykiwacze półautomatyczne [199].

Istotne z perspektywy płatnika publicznego koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (roczny koszt leków, koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, koszt opieki wspomagającej) określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [199].

Przedstawione w tabeli poniżej wyniki modelowania wygenerowano przy ustawieniach analizy podstawowej [199].

**Tabela 24. Średni roczny koszt lub zużycie zasobów medycznych w roku po zastosowaniu porównywanych leków biologicznych. Koszty w PLN.**



Mając na uwadze brak informacji na temat struktury pacjentów leczonych każdego roku (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, odsetek pacjentów kończących jeden kurs terapii w programie) przy estymacji średniego rocznego zużycia zasobów medycznych i kosztu opieki uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [199] dotyczące pierwszego roku stosowania danej interwencji u pacjenta. Jest to konserwatywne założenie, które najprawdopodobniej zawyża obserwowane wydatki z budżetu płatnika publicznego (por. rozdział 2.8.).

Przy ocenie średniego rocznego kosztu opieki nad pacjentem nie mającym dostępu do leczenia biologicznego uwzględniono: określony na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [199] średni okres przeżycia całkowitego pacjenta w pierwszym roku od włączenia do programu (taki sam dla wszystkich leków) oraz średni koszt dodatkowej opieki nad pacjentem przerywającym leczenie biologiczne łuszczycy z powodu braku odpowiedzi lub nietolerancji takiego leczenia [redacted]



Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację średniorocznej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn średniorocznej liczby pacjentów oraz średniego rocznego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego rocznego kosztu) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W przypadku równomiernie rozłożonego dawkowania analizowanych leków oraz równomiernie rozłożonej w roku liczby pacjentów włączanych do obserwowanej populacji (np. prawdopodobieństwo włączenia pacjenta w styczniu takie same jak prawdopodobieństwo jego włączenia w innych miesiącach roku) zastosowana metoda pozwala odzwierciedlić zużycie zasobów medycznych w ujęciu populacyjnym z wysoką dokładnością.

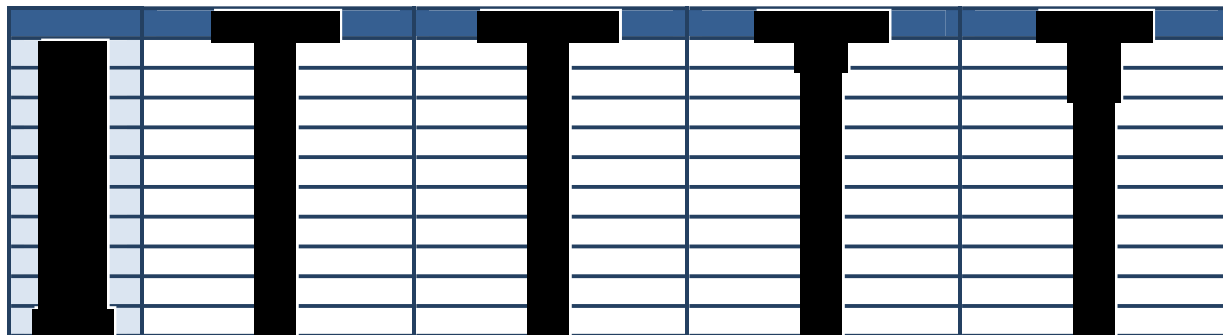
Jeżeli określimy liczbę pacjentów z analizowanej populacji na początku danego roku jako  $X$ , a liczbę pacjentów obserwowaną pod koniec roku jako  $X + n$ , gdzie  $n$  to bezwzględny wzrost wielkości populacji w danym roku (nie mylić z liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku), iloczyn średniego zużycia zasobu medycznego w trakcie roku i średniorocznej wielkości populacji ( $X + \frac{n}{2}$ ) określałby wypadkowe zużycie danego zasobu medycznego wśród wszystkich obserwowanych pacjentów w danym roku.

Niemniej jednak mając na uwadze nierównomierne dawkowanie analizowanych leków (częstsze podawanie ustekinumabu, adalimumabu i infliksymabu na początku terapii, inne dawkowanie etanerceptu po 12. tygodniu leczenia w ramach niektórych schematów dawkowania [199]) należy stwierdzić, że zastosowana metoda w analizowanym przypadku wiąże się z ograniczeniami.

Z uwagi na brak informacji dotyczących struktury pacjentów z analizowanej populacji w zakresie czasu trwania terapii (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po stwierdzeniu odpowiedzi, odsetek pacjentów kończących leczenie w programie), w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przyjęto konserwatywne założenie dotyczące zużycia zasobów medycznych i kosztów generowanych przez pacjentów stosujących poszczególne leki każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy – uwzględniono koszty obserwowane w trakcie pierwszego roku terapii w programie lekowym z wykorzystaniem każdej interwencji z analizowanego rynku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę podań analizowanych leków w kolejnych latach terapii pacjenta z analizowanej populacji.

**Tabela 25. Liczba podań analizowanych leków w kolejnych latach terapii. Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta rozpoczynającego leczenie w 1. roku. Wyniki modelu Analizy ekonomicznej [199].**



Przyjmując za  $L$  średnioroczną liczbę pacjentów stosujących infliksymab w 2015 roku, a za  $L + w$  liczbę pacjentów leczonych infliksymabem w 2016 roku oraz uwzględniając liczbę podań leku u standardowego pacjenta określoną na poziomie [redacted]

Rzeczywista liczba podań leku w 2016 roku powinna mieścić się w zakresie [redacted]

W opracowaniu uwzględniono górną granicę określonego powyżej maksymalnego zakresu realnego zużycia zasobów medycznych (tu: liczby podań leku) gdyż zaobserwowano: istotny wzrost liczby pacjentów stosujących porównywane opcje terapeutyczne każdego roku (wiąże się to z wysokim udziałem liczby pacjentów  $w$  w całkowitej liczbie pacjentów określonej jako  $(L + w)$ ) i [redacted]

Przedstawione ograniczenie zastosowanej metody nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy, gdyż zostało one wdrożone dla wszystkich analizowanych leków biologicznych.



Niemniej jednak należy stwierdzić, iż wpływ opisanego powyżej ograniczenia będzie istotnie niższy od wpływu założeń dotyczących kosztu jednostkowego analizowanych leków biologicznych (oficjalny koszt w ramach analizy podstawowej; rzeczywisty koszt określony na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do września 2014 roku w ramach analizy wrażliwości).

## 2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Podstawowe parametry poszczególnych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 26. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej).







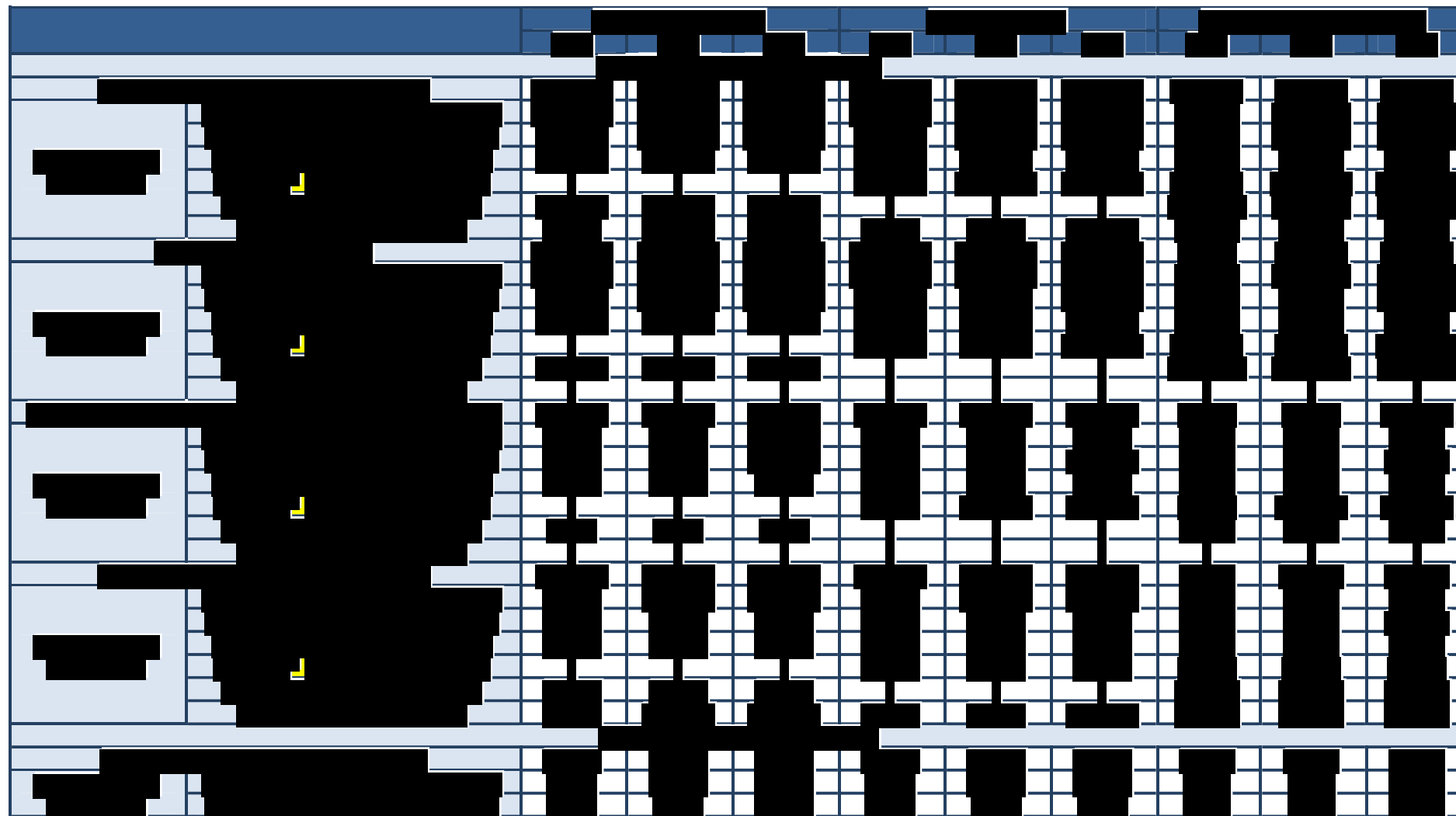


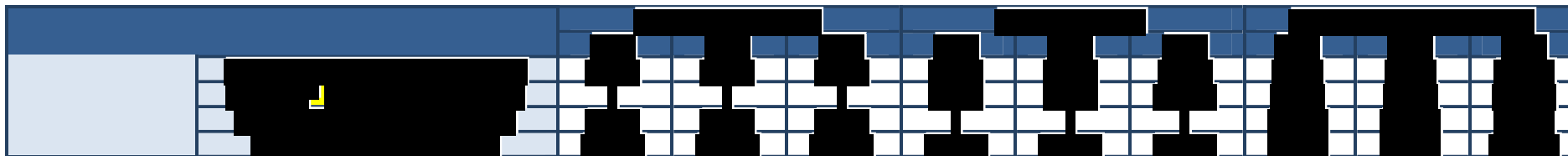
Uwzględnienie kosztów jednostkowych z okresu styczeń – wrzesień 2014 roku zmniejsza wysokość ww. wydatków średnio o 22% w przypadku ustekinumabu i 5% w przypadku adalimumabu osiągając tym samym wyniki nieznacznie zawyżone w odniesieniu do wyników ekstrapolacji danych sprzedażowych produktu Stelara®.

### **3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY**

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości populacji w latach 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz najbardziej prawdopodobny.





W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego [REDACTED]



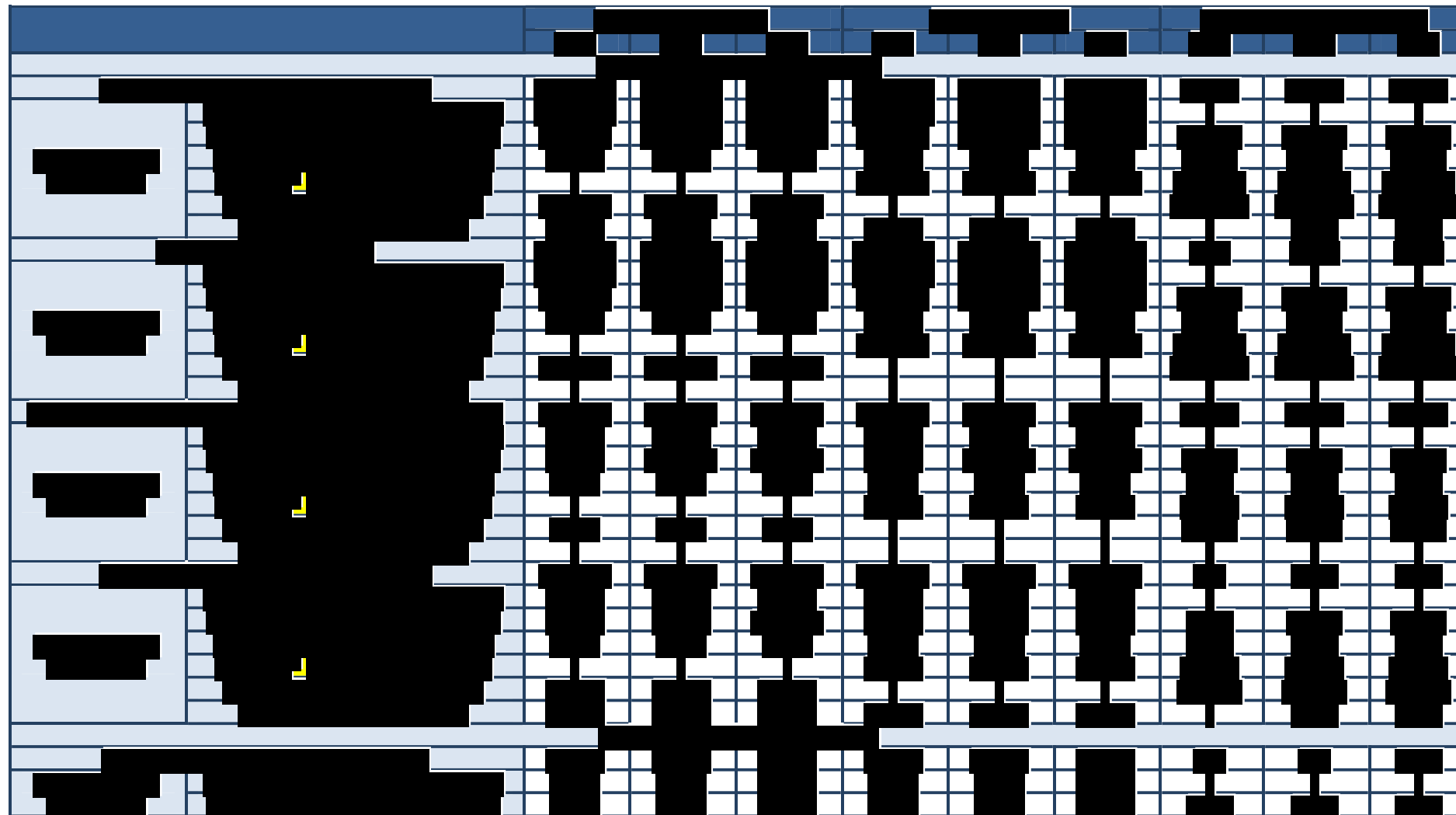
Wyniki uwzględniające scenariusz najbardziej prawdopodobny wielkości populacji świadczą, że realizacji proponowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Remsima® towarzyszyć będą [REDACTED]

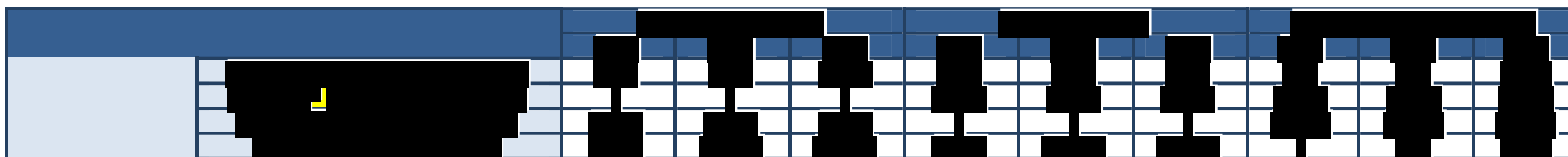


### 3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji w latach 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz minimalny.





Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie

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

Wyniki rozpatrujące minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego

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

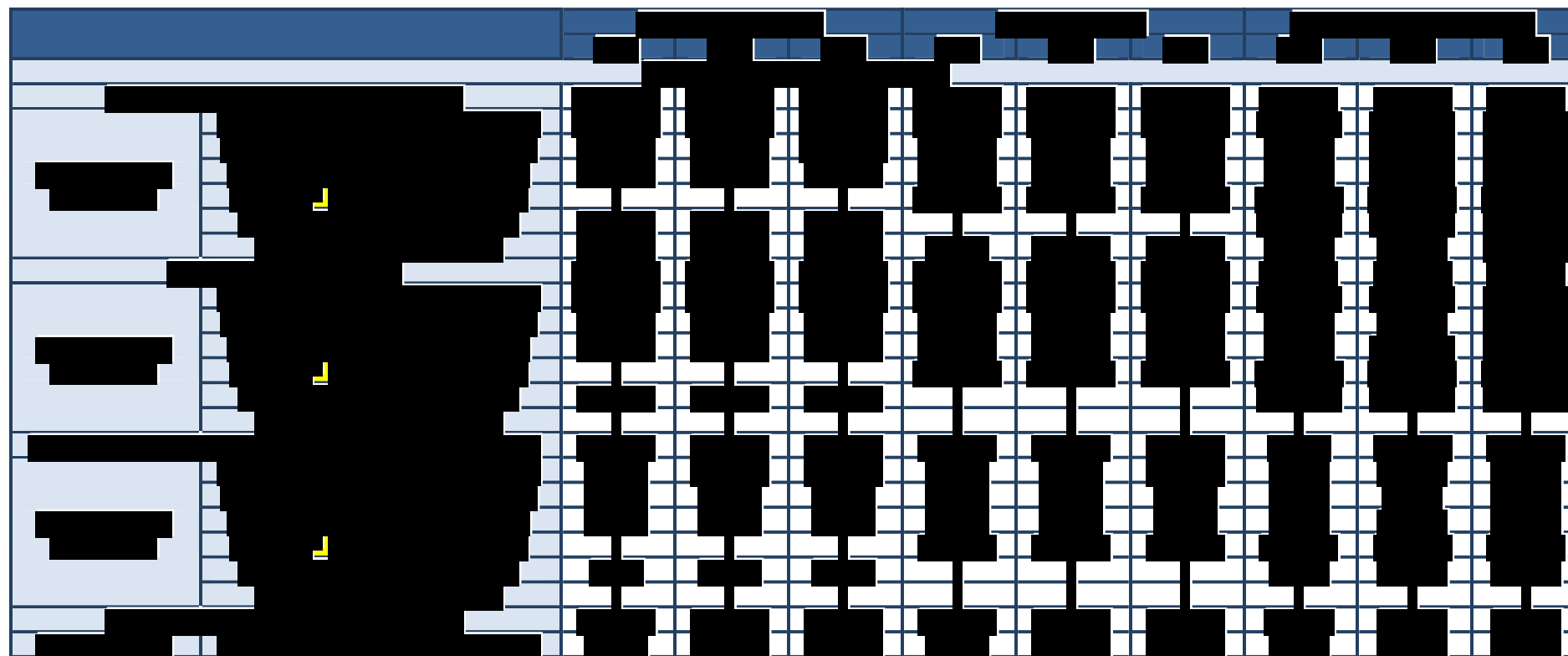
Wyniki uwzględniające scenariusz minimalny wielkości populacji świadczą, że realizacji proponowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Remsima

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

### 3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY

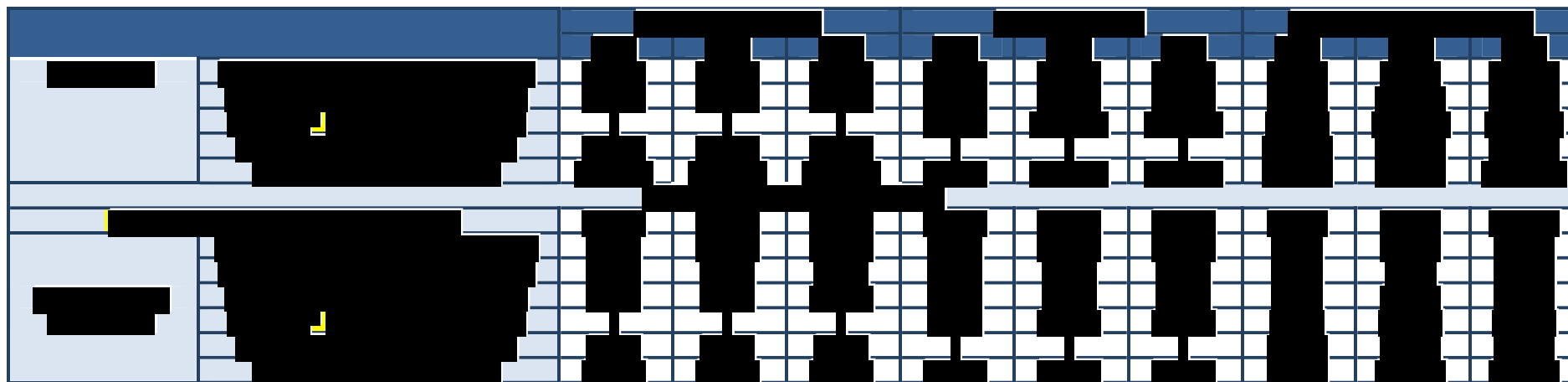
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji w latach 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz maksymalny.



The table content is almost entirely redacted with black boxes. Only a few small yellow markers are visible in the left column.





Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego [redacted]  
[redacted]

Wyniki uwzględniające scenariusz minimalny wielkości populacji świadczą, że realizacji proponowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Remsima® [redacted]  
[redacted]

### 3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości.

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

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









Uwzględnienie kosztów jednostkowych analizowanych leków na poziomie kosztu obserwowanego w okresie styczeń – wrzesień 2014 roku [42] [REDACTED]

### 3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego [REDACTED]

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego spowoduje [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych [REDACTED]

Rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® w Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach lekowych [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych [REDACTED]

Mając na uwadze fakt, iż obserwowane różnice w wydatkach z perspektywy płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z wykorzystania infliksymabu w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej i leczenia infliksymabem pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej niemających dostępu do leczenia



biologicznego w chwili obecnej (koszt leku jest głównym czynnikiem wpływającym na wysokość inkrementalnych zmian całkowitych wydatków), obserwowane różnice w całkowitych wydatkach na realizację scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej oraz wysoką stabilność inkrementalnych wyników analizy podstawowej z zakresem niepewności od -8% do +7% wyników analizy podstawowej (oceniając na podstawie wyników dotyczących scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji).

[Redacted text]

#### 4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono wyniki dotyczące scenariusza najbardziej prawdopodobnego. Wyniki zużycia wszystkich zasobów dostępne są z poziomu arkusza „Wyniki BIA” modelu.

Tabela 33. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza istniejącego.

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

Tabela 34. Zużycie zasobów medycznych w ramach nowego scenariusza.

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

Ustalono, że w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego liczba zrefundowanych opakowań produktu Remsima® wyniesie około:

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

## 6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie produktu leczniczego Remsima® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie infliksymabem pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji i/albo ośrodki realizujące program lekowy dla wnioskowanej technologii stosowanej w innych wskazaniach.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Remsima® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi

nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Niemniej jednak dodatkowe oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności prawdopodobnie będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Brakuje również wiarygodnych informacji na temat kosztów pośrednich leczenia łuszczycy w warunkach polskich i na tej podstawie nie przedstawiono stosowanych obliczeń w tym zakresie.

## 7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z ciężką postacią łuszczycy plackowatej poddawany jest terapii z wykorzystaniem ustekinumabu, adalimumabu lub etanerceptu w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Pacjent z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej ma możliwość leczenia biologicznego z wykorzystaniem infliksymabu lub etanerceptu (do 1 lutego 2015 roku) w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

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.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii, jako kolejnej opcji terapeutycznej w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Oznacza to, że pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej mają w

chwili obecnej utrudniony dostęp do świadczenia gwarantowanego 5.53.01.0001436, rozliczanego łącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490.

Przejrzystość kryteriów dotyczących stosowania infliksymbabu w programie lekowym (w odniesieniu do realizacji limitowanych świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490), jak i wyższa skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych [41] może przełożyć się na istotny wzrost poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

W przypadku uwzględniania rozważanego sposobu finansowania dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej i wygodnej dla pacjenta opcji terapeutycznej,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Remsima® w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

---

## 8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [199]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [199] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE<sup>®</sup>, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich (por. informacje na temat przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej [199]).

Nie odnaleziono żadnej analizy wpływu na budżet dotyczącej wnioskowanej technologii lekowej.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców realizacji programu lekowego umożliwiającego zastosowania infliksymabu wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

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

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [199] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Remsima® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji jest finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490. Realizacja proponowanego sposobu finansowania zapewni ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek będzie stosowany (i finansowany ze środków publicznych), przy ujednoczeniu kryteriów stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu (informacje przedstawione w niniejszej analizie świadczą, że zmiana sposobu finansowania leczenia łuszczycy infliksymabem będzie związana ze wzrostem dostępności tego leczenia).

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego, przede wszystkim z uwagi na wzrost dostępności leczenia biologicznego łuszczycy, [REDACTED]

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

Tabela 35. Analiza SWOT.

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


## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach

W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. W przypadku uwzględnienia realnych kosztów jednostkowych porównywanych

[REDACTED]

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Remsima® stosowanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wśród dorosłych pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego przemawiają aspekty zdrowotne, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne, do których zaliczono przede wszystkim:

- wzrost satysfakcji świadczeniobiorców wynikająca ze zwiększonej przejrzystości kryteriów stosowania infliksymabu w programie lekowym (w odniesieniu do realizacja limitowanych świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) i wyższej skuteczności wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych [41];
- zniwelowanie ograniczeń związanych z utrudnionym dostępem do leczenia biologicznego infliksymabem finansowanego na aktualnych zasadach (w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 rozliczanego łącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490);
- wysoce prawdopodobny wpływ pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia – oczekiwane oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności prawdopodobnie będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu (brakuje jednakże wiarygodnych informacji na temat kosztów pośrednich leczenia łuszczycy w warunkach polskich i na tej podstawie nie jest możliwe przeprowadzenie stosowanych obliczeń w tym zakresie).

## 11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDACTED]



## 12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację ww. danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ( $78,02\% \times 12/11$ ).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ( $79,39\% \times 12/11$ ). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 10 grudnia 2014 roku ustalono, że do końca października 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 77,50%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ( $77,5\% \times 12/10$ ).

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny potencjalnego udziału produktu leczniczego Remsima® w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków w horyzoncie niniejszej analizy – pomimo obserwowanego wzrostu stopnia wykonania budżetu w latach 2012 – 2014, nie jest możliwe przewidzenie momentu przekroczenia budżetu na refundację. Zależać to będzie przede wszystkim od refundacji nowych, innowacyjnych technologii w kolejnych latach.

### 13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarządzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_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- $\beta$  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. sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz.U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188, z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://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](http://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.2013.1043). <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](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: 29 grudnia 2014).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (dostęp: 29 grudnia 2014)
- [40] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2015 roku.
- [41] Analiza kliniczna – 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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](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](http://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](http://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](http://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](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](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](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](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](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](http://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, Ekblom 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](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](http://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 Suppl 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](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](http://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](http://www.aotm.gov.pl)
- [112] Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G; EUOPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO 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: 4 stycznia 2015 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](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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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 programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [199] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2015 roku.

## 14. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Tabela 1. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.....	21
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	23
Tabela 3. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – liczba chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej i spełniająca pozostałe kryteria leczenia biologicznego. ....	27
Tabela 4. Dostępne informacje na temat liczby chorych na łuszczycę w Polsce. ....	28
Tabela 5. Podstawowe parametry oceny wielkości analizowanej populacji na podstawie opublikowanych wskaźników epidemiologicznych. ....	29
Tabela 6. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [3]).....	31
Tabela 7. Podstawowe informacje na temat realizacji istniejącego programu lekowego. ....	32
Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490.....	32
Tabela 9. Liczba pacjentów w programie „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” stosująca ustekinumab lub adalimumab [114]. ....	32
Tabela 10. Parametry modelu regresji prostoliniowej.....	34
Tabela 11. Wyniki pierwszej części badania kwestionariuszowego – aktualne wykorzystanie ustekinumabu w programie lekowym.....	37
Tabela 12. Liczba pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej stosujących ustekinumab i adalimumab w ramach istniejącego programu lekowego (brak refundacji etanerceptu i infliksymabu w ramach programu lekowego). ....	37
Tabela 13. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – względny wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy wynikający z włączenia nowych opcji terapeutycznych do programu.....	38
Tabela 14. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – wpływ włączenia etanerceptu do istniejącego programu na strukturę leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.....	39
Tabela 15. Docelowy (obserwowany w 3. roku) stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ze stosowania etanerceptu, ustekinumabu i adalimumabu na stosowanie infliksymabu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.....	40
Tabela 16. Uwzględniona w ramach analizy podstawowej wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI >18, DLQI, BSA >10). Wartości zaokrąglone.....	41
Tabela 17. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – docelowy wzrost wielkości populacji leczonej w programie lekowym wynikający z jego rozszerzenia na pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej. ....	42
Tabela 18. Maksymalna liczba pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy kwalifikująca się do proponowanego programu lekowego. ....	43
Tabela 19. Wyniki drugiej części badania kwestionariuszowego – odsetek chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy i spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu leczony infliksymabem*. ....	44
Tabela 20. Uwzględniona w ramach analizy podstawowej wielkość populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej ( $18 \geq$ PASI >10, DLQI, BSA >10). Wartości zaokrąglone.....	45

Tabela 21. Uwzględniona w ramach analizy podstawowej wielkość populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI, DLQI, BSA >10). Wartości zaokrąglone.....	46
Tabela 22. Liczba osobolat terapii z wykorzystaniem infliksymabu we wskazaniach innych niż łuszczycyca. ....	48
Tabela 23. Koszty jednostkowe leków biologicznych [199]. ....	50
Tabela 24. Średni roczny koszt lub zużycie zasobów medycznych w roku po zastosowaniu porównywanych leków biologicznych. Koszty w PLN. ....	51
Tabela 25. Liczba podań analizowanych leków w kolejnych latach terapii. Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta rozpoczynającego leczenie w 1. roku. Wyniki modelu Analizy ekonomicznej [199]. ....	53
Tabela 26. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej). ....	54
Tabela 27. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....	55
Tabela 28. Dostępne informacje na temat wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych finansowanie leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej i/albo finansowanie leków biologicznych zawierających infliksymab, ustekinumab, adalimumab lub etanercept. Wartości w PLN. ....	57
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	59
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz minimalny. ....	62
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz maksymalny. ....	64
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości. ....	66
Tabela 33. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza istniejącego. ....	73
Tabela 34. Zużycie zasobów medycznych w ramach nowego scenariusza. ....	73
Tabela 35. Analiza SWOT. ....	78
Wykres 1. Stopień realizacji leczenia infliksymabem w programie lekowym wśród pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie mają dostępu do leczenia biologicznego w chwili obecnej. ....	19
Wykres 2. Regresja liczby pacjentów aktywnie leczona w programie lekowym z wykorzystaniem ustekinumabu lub adalimumabu. ....	33
Wykres 3. Miesięczna liczba zrefundowanych opakowań preparatów ustekinumabu i adalimumabu w okresie od stycznia 2013 roku do września 2014 roku [42], [43], [122]-[138], [145]. ....	35
Wykres 4. Podsumowanie wielkości analizowanej populacji – scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	47
Wykres 5. Podsumowanie wielkości analizowanej populacji – scenariusz minimalny. ....	47
Wykres 6. Podsumowanie wielkości analizowanej populacji – scenariusz maksymalny. ....	48

Informacja o Centrum HTA

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA 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. Sp. k.** 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. Sp. k.** 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](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **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,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.