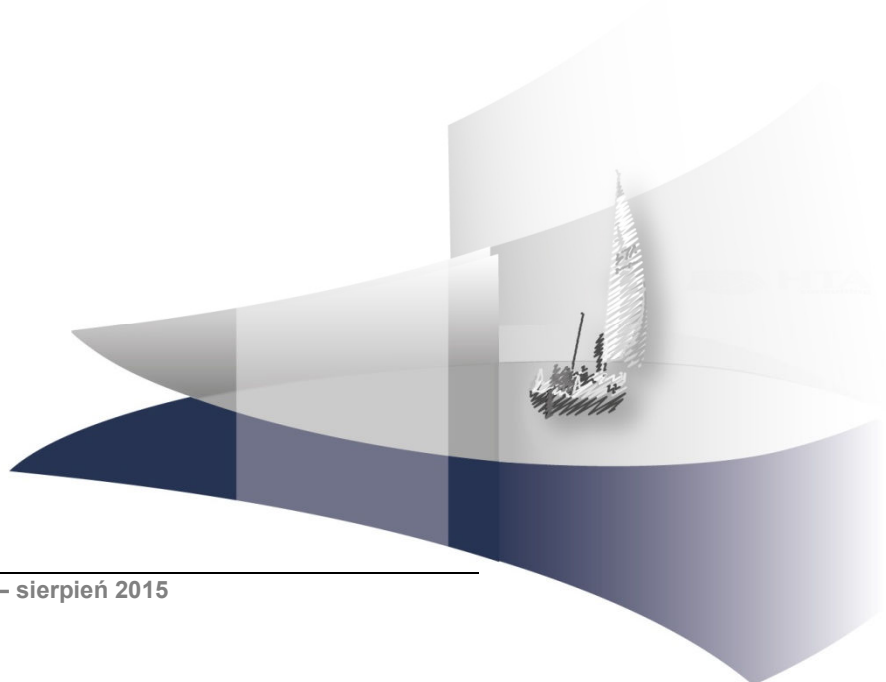


ANALIZA EKONOMICZNA

ADALIMUMAB W PORÓWNANIU Z INNYMI LEKAMI BIOLOGICZNYMI W LECZENIU CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: kwiecień 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Komparatory.....	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	17
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	24
2.4. Charakterystyka początkowa pacjentów i dawkowanie leków biologicznych	24
2.5. Perspektywa analizy	27
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	28
2.7. Efekty zdrowotne.....	28
2.8. Czas przeżycia.....	46
2.9. Użyteczności stanów zdrowia	48
2.10. Koszty leczenia	54
2.11. Dyskontowanie.....	61
2.12. Korekta połowy cyklu	62
2.13. Próg opłacalności.....	62
2.14. Analiza wrażliwości	62
3. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	65
3.1. Założenia.....	65
3.2. Struktura modelu.....	68
3.3. Opcje modelu	70
4. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI	72
4.1. Analiza podstawowa	72

4.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości	76
4.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	86
5. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW	102
5.1. Analiza podstawowa	102
5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	105
6. PODSUMOWANIE	110
6.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	110
6.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	112
7. WNIOSKI	114
8. WALIDACJA.....	115
8.1. Walidacja wewnętrzna	115
8.2. Walidacja konwergencji.....	115
9. DYSKUSJA	117
10. OGRANICZENIA.....	121
11. BIBLIOGRAFIA	126
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	133
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	138
14. ANEKS.....	141
14.1. Przegląd analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu	141
14.2. Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	153
14.3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących utraty odpowiedzi na leczenie i czasu trwania remisji	160
14.4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia	161
14.5. Dane dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów	162
14.6. Zestawienie badań klinicznych uwzględnionych w meta analizie MTC	165
14.7. Zestawienie parametrów modelu	166
14.8. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu	169
14.9. Wyniki analizy ekonomicznej	172

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CEAC	Krzywa opłacalności (<i>Cost - Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów - użyteczności (<i>Cost - Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów - użyteczności (<i>Cost - Utility Ratio</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia
DLQI	Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla chorób dermatologicznych (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
ETA	Etanercept
ETA50	Etanercept podawany w dawce 50 mg/tydzień
ETA100	Etanercept podawany w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, a następnie 50 mg/tydzień
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>EuroQol</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów - efektywności (<i>Incremental Cost - Effectiveness Ratio</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności (<i>Incremental Cost - Utility Ratio</i>)
INF	Infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MR	Względny współczynnik śmiertelności (<i>Mortality ratio</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PASI%	Procentowa poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości bazowej (<i>Percentage Change in PASI Score</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probability Sensitivity Analysis</i>)
PUVA	Fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (<i>Psoralen Ultra - Violet A</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jego jakością (<i>Quality - Adjusted Life Year</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>Short Form Health Survey</i>)
UST	Ustekinumab

UST45 Ustekinumab podawany w dawce 45 mg/podanie

UST90 Ustekinumab podawany w dawce 90 mg/podanie

VBA Język programowania VBA
(*Visual Basic for Applications*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności adalimumabu (Humira®) finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (etanercepsem, infliksymabem i ustekinumabem) stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: ██████████ ██████████), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

■ Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną, z której zaczerpnięto dane o efektywności analizowanych interwencji. W oparciu o zgromadzone dane przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania adalimumabu z innymi lekami biologicznymi, które aktualnie finansowane są w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce (oprócz adalimumabu są to: etanercept, infliksymab i ustekinumab). W analizie założono finansowanie adalimumabu w ramach proponowanego PL przy zachowaniu aktualnego sposobu finansowania pozostałych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce.

Na potrzeby analizy ekonomicznej opracowano kohortowy model Markowa z cyklem o długości 4 tygodni i 10-letnim horyzontem czasowym. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia: aktywne leczenie biologiczne, brak leczenia biologicznego, stan niskiej aktywności choroby lub remisji oraz zgon pacjenta. Schemat postępowania w leczeniu biologicznym u pacjentów z łuszczycą plackowatą w Polsce określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL, a także opisów świadczeń szpitalnych finansowanych obecnie w leczeniu ciężkiej łuszczycy i odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Przebieg leczenia w zdefiniowanej populacji pacjentów modelowano w oparciu o dane zaczerpnięte z analizy efektywności klinicznej oraz dane z badań obserwacyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia wyróżnionych w modelu zdarzeń.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Schematy dawkowania porównywanych leków oraz zużycie świadczeń medycznych wykonywanych w trakcie terapii biologicznej ustalone zostały na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL, opisu świadczeń szpitalnych w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz odpowiednich ChPL. W wytycznych dotyczących stosowania leków biologicznych w terapii łuszczycy plackowatej wyróżniono dwie alternatywne dawki początkowe etanerceptu stosowane w okresie do momentu pierwszej oceny efektywności terapii: 50 mg/tydzień oraz 100 mg/tydzień. Z tego względu w opracowanej analizie ekonomicznej uwzględniono równolegle obydwie dawki tego leku. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wskazują na wyższą skuteczność etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień w porównaniu do etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności adalimumabu (Humira®) finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem) stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: [REDACTED]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

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

Populacja: dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: [REDACTED]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

Interwencja: adalimumab (ADA).

Komparator: etanercept (ETA), infliksymab (INF), ustekinumab (UST).

Wyniki: lata życia skorygowane jakością (QALY),
lata życia (LY),
koszty terapii wyrażone w polskich złotych,
inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto opakowania preparatu Humira.

W pliku obliczeniowym analizy dostępne są dodatkowo wyniki w zakresie średniego czasu aktywnego leczenia i średniego czasu trwania remisji.

1.2. Problem zdrowotny

Łuszczyca (*psoriasis*) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry związaną ze zwiększonymi procesami proliferacyjnymi naskórka. Charakteryzuje się obecnością rumieniowo-grudkowych wykwitów pokrytych srebrzysto-szarą łuską. [1] Łuszczyca jest chorobą nawrotową, niezakaźną o charakterze dziedzicznym i cechującą się zaburzeniami immunologicznymi. [1] Łuszczyca zwykła (*psoriasis vulgaris*), określana również mianem plackowatej, jest najczęstszą postacią tego schorzenia.

Łuszczyca rzadko stanowi zagrożenie dla życia, jednakże często powoduje niezdolność do pracy zawodowej, jak również może prowadzić do inwalidztwa fizycznego. Choroba w sposób bezpośredni prawdopodobnie nie zwiększa śmiertelności, aczkolwiek nie jest wykluczony wpływ pośredni, gdyż w grupie chorych z łuszczycą obserwuje się znacznie wyższe niż w populacji ogólnej zużycie alkoholu i częstsze palenie papierosów, a także wyższe ryzyko rozwoju wielu chorób, w tym cukrzycy, otyłości, chorób niedokrwienych serca, przewlekłej choroby płuc a także schorzeń psychiatrycznych. Wiadomo jednocześnie, że zmiany łuszczycowe mają niekorzystny wpływ na jakość życia chorych.

Łuszczycę dzieli się w zależności od nasilenia choroby na postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Zgodnie z konsensusem ekspertów w dziedzinie dermatologii, w ocenie stopnia nasilenia procesu łuszczycowego zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami:

- PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – skala oceny nasilenia łuszczycy,
- BSA (ang. *Body Surface Area*) - wskaźnik procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę,
- DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych.

Wskaźnik PASI (wartość w granicach od 0 do 72 pkt) obliczany jest przez lekarza na podstawie oceny stopnia zaawansowania rumienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych oraz powierzchni obszaru dotkniętego łuszczycą. Wskaźnik BSA jest to procentowy wskaźnik powierzchni ciała chorego zajętej przez zmiany łuszczycowe (w zakresie 0–100%). Skala DLQI (wartość w zakresie od 0 do 30) pozwala na subiektywną ocenę wpływu zmian skórnych i ich leczenia na jakość życia chorego.

Podjęcie terapeutyczne w leczeniu łuszczycy zależy od nasilenia choroby. Trzy główne strategie leczenia stosowane w przypadkach łuszczycy to:

- leczenie miejscowe,
- fototerapia i fotochemioterapia,
- leczenie systemowe (w tym leki biologiczne).

U około 70–80% pacjentów z łuszczycą zwyczajną o niewielkim, bądź średnim stopniu nasilenia, wystarczające jest leczenie miejscowe. W przypadku rozległej postaci łuszczycy o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia, odpornej na leczenie miejscowe, stosowane są: fototerapia, leczenie systemowe, bądź kombinacja obu tych terapii.

Szczegółowy opis analizowanego problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [2].

1.3. Interwencja oceniana

Adalimumab (Humira®) jest inhibitorem czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) wskazanym do stosowania m.in. w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują. [3]

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów z łuszczycą wynosi 80 mg podawane podskórnym jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podawane podskórnym co drugi tydzień. Należy rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie. [3]

Adalimumab (preparat Humira) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską dnia 8 września 2003 roku (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 8 września 2008 roku. [3]

Adalimumab (Humira) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [4]

Zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi, leki biologiczne mogą być stosowane u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA. W związku z tym leki biologiczne nie zastępują dotychczas dostępnych metod terapeutycznych, lecz stanowią terapię kolejnej linii w leczeniu łuszczycy.

Aktualnie w grupie chorych, u których tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby są nieskuteczne lub nietolerowane, a także u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia tego typu, zalecane jest zastosowanie leków biologicznych. Aktualnie w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce finansowane są następujące leki z tej grupy: adalimumab, etanercept, infliksymab (będące inhibitorami TNF) i ustekinumab (będący inhibitorem IL12/23) [3, 5–7]. Wymienione leki biologiczne finansowane są w Polsce w leczeniu łuszczycy w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” (w ramach programu finansowane są: adalimumab, ustekinumab oraz etanercept) oraz lecznictwa szpitalnego (w katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako świadczenie „Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia”; w ten sposób finansowany jest infliksymab). [8] Wobec tego wymienione leki biologiczne stanowią interwencje, które należy rozważyć pod kątem możliwości ich zastąpienia przez adalimumab w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Biorąc pod uwagę przytoczone informacje, w analizie ekonomicznej dokonano porównania adalimumabu z pozostałymi lekami biologicznymi finansowanymi aktualnie w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce (etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem). Zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacji leków biologicznych w rozważanym wskazaniu, infliksymab stosowany jest w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy, zaś etanercept i ustekinumab - w węższej populacji pacjentów, u których PASI > 18, BSA > 10% oraz DLQI > 10. W trakcie analizy efektywności klinicznej nie zidentyfikowano danych klinicznych pozwalających na dokonanie oceny opłacalności terapii adalimumabem w porównaniu z terapiami etanerceptem i ustekinumabem w populacji pacjentów, w której leki te są aktualnie refundowane. [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na potencjalne różnice w efektywności leków biologicznych między wyróżnionymi populacjami (tj. docelową i populacją, w której leki biologiczne są aktualnie refundowane w leczeniu łuszczycy w ramach PL), przyjęcie opisanego metodyki wyznaczania efektywności leków w leczeniu łuszczycy może wpływać na wyniki analizy i stanowi jej ograniczenie. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów w analizie przedstawiono w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [2].

1.4.2. Etanercept (Enbrel®)

Etanercept (Enbrel®) jest inhibitorem czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) wskazanym do stosowania m.in. u dorosłych z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).

W przypadku łuszczycy plackowatej zaleca się dawkę 25 mg podawaną podskórną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg podawaną raz w tygodniu. Alternatywnie można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie etanerceptem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych pacjentów dorosłych można rozważyć terapię trwającą powyżej 24 tygodni. Jeżeli po upływie 12 tygodni nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, terapię należy przerwać. [2]

Etanercept (Enbrel) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer przez Komisję Europejską dnia 3 lutego 2000 roku (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 lutego 2010 roku. [5]

Etanercept (Enbrel) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

1.4.3. Infliksymab (Remsima®, Remicade®, Inflectra®)

Infliksymab (Remsima®, Remicade®, Inflectra®) jest lekiem immunosupresyjnym, inhibitorem czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α) wskazanym do stosowania m.in. w leczeniu 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 PUVA.

Rekomendowana dawka leku w leczeniu łuszczycy wynosi 5 mg/kg masy ciała w pojedynczym dożylnym wlewie, kolejne dawki 5 mg/kg masy ciała podaje się po 2 i 6 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), terapię należy przerwać. [2]

Preparat Remicade® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen Biologics przez Komisję Europejską w dniu 13 sierpnia 1999 roku (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 lipca 2009 roku. Preparat

Inflectra® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Hospira przez Komisję Europejską w dniu 10 września 2013 roku. Preparat Remsima® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Celltrion Healthcare przez Komisję Europejską w dniu 10 września 2013 roku. [2]

Infliksymab jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce w ramach leczenia szpitalnego (koszt leku jest refundowany w ramach katalogu do sumowania jako świadczenie nr 5.53.01.0001430 „Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia”, a koszt podania w ramach katalogu świadczeń odrębnych jako świadczenie nr 52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

1.4.4. Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab (Stelara®) jest lekiem immunosupresyjnym, inhibitorem interleukin wskazanym do stosowania m.in. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub metodą PUVA (psolaren i ultrafiolet A).

Rekomendowana dawka leku w leczeniu łuszczycy wynosi 45 mg podane podskórnie na początku leczenia. Kolejne dawki (45 mg) podaje się po 4 tygodniach od pierwszej iniekcji, a następnie co 12 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 28 tygodniach, należy rozważyć zmianę leczenia. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg rekomendowane jest zwiększenie każdej dawki do 90 mg. [2].

Preparat Stelara został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen-Cilag International przez Komisję Europejską z dnia 16 stycznia 2009 roku (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 19 września 2013 roku. [2].

Ustekinumab (Stelara) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [2], której celem było zgromadzenie dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej adalimumabu względem wybranych komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

W większości prac oceniających skuteczność leczenia biologicznego u pacjentów z łuszczycą plackowatą pierwszym punktem końcowym jest odpowiedź w skali PASI, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano procentową redukcję wyjściowego wyniku PASI, np. o 50%, 75% lub 90%, która oznaczana jest odpowiednio jako PASI50, PASI75 lub PASI90. Uznaje się, że wskaźnik PASI75, oznaczający 75% poprawę objawów w zakresie zmian skórnych, jest podstawowym kryterium sukcesu leczenia łuszczycy. Wykazano, że uzyskanie wyższej odpowiedzi na leczenie w skali PASI prowadzi do większej poprawy jakości życia u pacjenta z łuszczycą plackowatą. Parametr ten jest także głównym kryterium kontynuacji leczenia biologicznego zgodnie z obowiązującymi zasadami finansowania leków biologicznych w Polsce.

W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej wykazano, że wszystkie oceniane leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) stosowane w zarejestrowanych dawkach są istotnie statystycznie skuteczniejsze niż placebo w horyzoncie czasowym nieprzekraczającym 16 tygodni. Wykazano, że leki te zwiększają w sposób istotny statystycznie i klinicznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w skali PASI (PASI50, PASI75, PASI90), a także jakość życia pacjentów mierzoną za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla łuszczycy (DLQI). Większość ocenianych leków (za wyjątkiem UST w dawce 90 mg) zmniejszała ryzyko przerwania terapii bez względu na przyczynę. Żaden z nich nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka ciężkich działań niepożądanych ani infekcji, w tym tych klasyfikowanych jako ciężkie. Infliksymab oraz ustekinumab w dawce 45 mg zwiększały ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, podczas gdy dla pozostałych leków (ADA, ETA, UST w dawce 90 mg) nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo w tym zakresie.

Ze względu na fakt, że większość randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej skonstruowano jako badania porównawcze z placebo (oprócz badania ACCEPT - Griffiths 2010 [9], w którym porównano ETA z UST), w analizie klinicznej dokonano porównania pośredniego ocenianych interwencji za pomocą metaanalizy sieciowej (MTC, ang. *Mix-Treatment Comparison*). W porównaniu pośrednim MTC wykazano, że adalimumab cechuje się niższą skutecznością od infliksymabu przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych ogółem. Adalimumab charakteryzuje się przy tym istotnie statystycznie wyższą skutecznością od etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień oraz porównywalną z etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień w odniesieniu do PASI75 i PASI90. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie wykazano różnic między tymi lekami (dla obu dawek ETA). Stwierdzono także brak różnic w skuteczności adalimumabu i ustekinumabu w dawce 45 mg oraz przewagę ustekinumabu w dawce 90 mg nad

adalimumabem w odniesieniu do PASI50 oraz PASI90. W analizie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice między adalimumabem i ustekinumabem w dawce 45 mg w zakresie przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych (na korzyść ADA) i brak istotnych statystycznie różnic między adalimumabem i ustekinumabem w dawce 90 mg w odniesieniu do wszystkich z analizowanych parametrów. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie jakościowych wyników opracowanej analizy efektywności klinicznej w zakresie odpowiedzi PASI, DLQI oraz bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

Tabela 1.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami

ADA vs	Analiza efektów klinicznych				Analiza bezpieczeństwa	
	PASI75	PASI50	PASI90	DLQI	AE, SAE	Wycofanie ogółem, z powodu AE
INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść ADA, NS	NS
UST45	NS	NS	NS	NS	NS	NS, IS na korzyść UST
UST90	NS	IS na korzyść UST90	IS na korzyść UST90	NS	NS	NS
ETA50	IS na korzyść ADA	NS	IS na korzyść ADA	bd	NS	NS
ETA100	NS	NS	NS	bd	NS	NS

AE – działania niepożądane, SAE – ciężkie działania niepożądane, NS – nieistotne statystycznie, IS – istotne statystycznie

Wyniki badań długookresowych, będących przedłużeniem włączonych do analizy klinicznej badań randomizowanych, wskazują, że w grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią PASI75 skuteczność ciągłego, długookresowego leczenia z zastosowaniem analizowanych interwencji utrzymuje się na zbliżonym poziomie. Wyniki czterech badań wskazują na utrzymanie się odpowiedzi PASI75 u 56–84% pacjentów leczonych ADA w co najmniej rocznym horyzoncie czasowym. Podobne zależności można zaobserwować dla długoterminowej terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Terapia ADA cechuje się również akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę wykazane w analizie klinicznej [2] różnice w efektywności mierzonej za pomocą odpowiedzi PASI między ocenianymi interwencjami, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*). Obliczenia przeprowadzono na podstawie zaimplementowanego kohortowego modelu Markowa. Modelowanie, w odróżnieniu od testów statystycznych, w których oceniana jest istotność uzyskanych wyników w odniesieniu do pojedynczego punktu końcowego kumuluje wpływ wszystkich punktów końcowych w jeden parametr efektywności – QALY (lata życia skorygowane jakością, ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Przeprowadzenie CUA pozwala dodatkowo wyznaczyć prawdopodobieństwo opłacalności stosowania danej interwencji zamiast pozostałych w zależności od przyjętego progu opłacalności.

W przypadku gdy w analizie kosztów-użyteczności zostanie wykazany brak istotnych statystycznie różnic w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych (mierzonych za pomocą QALY, LY) między ocenianymi interwencjami zostanie dodatkowo przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o kohortowy model Markowa, który umożliwi przeprowadzenie symulacji przebiegu leczenia biologicznego w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [10], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.13).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.5). W związku

z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [10], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Wyniki analizy opracowane w oparciu o wartości współczynników CUR zostały przedstawione w aneksie.

W przypadku wykazania w analizie CUA braku istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych ocenianych interwencji, dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) dla ich porównania. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

W ramach przeprowadzanej analizy opracowano kohortowy model Markowa z 10-letnim horyzontem czasowym i 4-tygodniowym cyklem w modelu. Wybór typu modelu i długości cyklu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, w tym sposobem postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi zdeterminowanym w głównej mierze przez obowiązujące zasady finansowania tych leków w rozważanym wskazaniu w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru horyzontu czasowego przedstawiono w rozdziale 2.6.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- aktywne leczenie biologiczne,
- brak leczenia biologicznego,
- niska aktywność choroby lub remisja,
- zgon.

Schemat postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL (dla adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu), a także opisów świadczeń szpitalnych finansowanych obecnie w leczeniu ciężkiej łuszczycy (dla infliksymabu)

i odpowiednich ChPL. Przebieg leczenia modelowano za pomocą rozkładu kohorty pacjentów określonego dla poszczególnych cykli w modelu w oparciu o dane zaczerpnięte z analizy efektywności klinicznej oraz dane z odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia wyróżnionych w modelu zdarzeń.

Kohorta pacjentów rozpoczyna symulację od kwalifikacji do leczenia jednym z ocenianych leków biologicznych (ADA, ETA, INF, UST). Zgodnie z zasadami finansowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce, kontynuacja zastosowanej terapii uzależniona jest od uzyskanych efektów klinicznych. Adekwatną odpowiedź na leczenie, warunkującą dalsze trwanie terapii, określono w modelu jako PASI75 (lub - w ramach analizy wrażliwości - PASI50, patrz rozdz. 2.7). Moment pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych leków biologicznych określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL (dla ADA, ETA i UST), opisów świadczeń szpitalnych finansowanych w leczeniu łuszczycy (dla INF) i odpowiednich ChPL. W modelu przyjęto (patrz rozdz. 2.7.1), że jest ona wykonywana po:

- 16 tygodniach terapii w przypadku adalimumabu,
- 12 tygodniach terapii w przypadku etanerceptu,
- 12 tygodniach terapii w przypadku infliksymabu,
- 28 tygodniach terapii w przypadku ustekinumabu.

Na podstawie wyników oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie we wskazanych punktach czasowych podejmowana jest decyzja dotycząca dalszej terapii.

W ramach opracowanej analizy klinicznej efektywność terapii oceniano dodatkowo we wcześniejszych punktach czasowych niż przyjęte w modelu momenty pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych leków biologicznych. Odpowiednie dane raportowano dla: 4., 8. i 12. (dla ADA i UST) tygodnia terapii. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, w przytoczonych punktach czasowych nie są podejmowane decyzje dotyczące dalszego trwania terapii. Z tego względu dane dotyczące efektywności leków określone dla tych punktów czasowych zostały uwzględnione w modelu jedynie do określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów.

W momencie oceny odpowiedzi na leczenie u części pacjentów stwierdzony zostanie stan niskiej aktywności lub remisji choroby utożsamiany w modelu z uzyskaniem odpowiedzi PASI90. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, stosowana dotychczas terapia biologiczna jest wówczas przerywana (z wyjątkiem jednego z wariantów analizy wrażliwości), a pacjenci przechodzą do stanu „niska aktywność choroby lub remisja”. Założono, że u pacjentów w tym stanie nie jest podejmowane żadne leczenie (z wyjątkiem jednego z wariantów analizy wrażliwości).

U chorych, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie w momencie jej pierwszej oceny, jednak bez przejścia do stanu niskiej aktywności lub remisji choroby, stosowana dotychczas terapia biologiczna jest kontynuowana. Czas trwania terapii u tych pacjentów jest modelowany za pomocą krzywych określonych dla poszczególnych leków biologicznych na podstawie danych z odnalezionych

badania obserwacyjnych. Zgodnie z obowiązującymi zasadami postępowania w trakcie terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce, przerwanie terapii w rozważanej grupie pacjentów może nastąpić w kolejnych punktach czasowych następujących po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie w odstępach 12 tygodni (wówczas dokonywana jest ocena wskaźników zaawansowania choroby, na podstawie których zdefiniowano kryteria utraty odpowiedzi na leczenie). Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, czas trwania ciągłej terapii ADA, ETA i UST w ramach PL został odpowiednio ograniczony [REDAKTOWANE], 24 tygodnie dla ETA i 48 tygodni dla UST. Obowiązujące zapisy regulujące sposób postępowania w terapii INF nie określają maksymalnego czasu trwania terapii tym lekiem, dlatego w analizie podstawowej dla tej interwencji nie uwzględniono ograniczeń w rozważanym zakresie. W analizie wrażliwości przyjęto podobnie jak dla pozostałych leków ograniczenie na poziomie 96 tygodni (patrz rozdz. 2.7.3).

U pacjentów, u których w momencie oceny efektów zastosowanego leczenia stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do stanu „brak leczenia biologicznego”. U pacjentów z tej grupy w modelu nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii biologicznej, dlatego w pozostałych cyklach w modelu u pacjentów z tej grupy stosowana jest terapia wspomagająca (metotreksat).

U pacjentów, u których stwierdzono niską aktywność choroby lub remisję, możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby w kolejnych cyklach modelu i ponowna kwalifikacja do leczenia biologicznego. Czas do wystąpienia nawrotu u tych pacjentów modelowano zgodnie z wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby, pacjenci rozpoczynają kolejny cykl terapii lekiem, w wyniku stosowania którego wystąpiła remisja choroby.

W każdym cyklu w modelu możliwy jest zgon pacjenta. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów obliczono kompilując dane dotyczące współczynników śmiertelności dla łuszczycy oraz dane z tablic trwania życia z 2013 roku opublikowanych przez GUS [11].

W modelu nie uwzględniono sekwencyjności terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, zmiana na inny lek biologiczny możliwa jest w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na zastosowaną substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku. Biorąc pod uwagę, że występowanie wymienionych zdarzeń jest stosunkowo rzadkie, a jeżeli ma miejsce to w przeważającej części przypadków na początkowym etapie terapii, uznano, że przyjęte założenie nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy. Przyjęte podejście jest także zgodne z założeniami innych modeli ekonomicznych opracowanych dla rozważanego problemu decyzyjnego w tym zakresie.

Jako miarę efektów zdrowotnych przyjęto lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Każdej interwencji rozważanej w analizie przyporządkowano także koszty porównywanych terapii obejmujące: koszty leków biologicznych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kwalifikacji do terapii biologicznej oraz koszty leczenia wspomagającego.

Model został wykonany w programie MS Excel 2010. Obliczenia w modelu zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA). Szczegółowy opis struktury modelu przedstawiono w rozdz. 3.2.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: [REDACTED]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

Aktualnie adalimumab, etanercept i ustekinumab finansowane są w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” u pacjentów, u których PASI > 18, DLQI > 10, BSA > 10% (przy pozostałych kryteriach włączenia do programu niezmiennych względem proponowanego programu lekowego), zaś infliksymab w ramach leczenia szpitalnego u pacjentów z populacji o definicji zbliżonej do populacji docelowej analizy. W większości badań włączonych do analizy efektywności klinicznej kryteria włączenia pacjentów były zbliżone do kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego lub świadczące o niższym poziomie zaawansowania choroby. Nie odnaleziono badań, które pozwoliłyby na porównanie adalimumabu z etanerceptem i ustekinumabem w populacji pacjentów, w których leki te są aktualnie refundowane w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce (PASI > 18, DLQI i BSA > 10). W związku z tym w analizie dokonano porównania tych leków w populacji docelowej niniejszej analizy.

2.4. Charakterystyka początkowa pacjentów i dawkowanie leków biologicznych

Cechy charakteryzujące populację chorych na łuszczycę plackowatą mające wpływ na wyniki analizy (masa ciała, wiek, płeć) odpowiadają próbom badań odnalezionych w ramach analizy efektywności klinicznej [2], na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. Dla tych parametrów (masa ciała, wiek, płeć) wyznaczono wartości średnie ważone liczbą pacjentów (z obliczeń zostały wyłączone publikacje podające jedynie mediany).

W ramach analizy poszukiwano polskich danych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów (w badaniach odnalezionych w trakcie przeszukań baz informacji medycznych przeprowadzonych na potrzeby analizy wpływu na budżet [12]). Nie odnaleziono jednak polskich danych, w których określono charakterystykę pacjentów z łuszczycą z [REDACTED] (czyli w populacji docelowej niniejszej analizy). W analizie uznano, że pacjenci najbardziej odpowiadający definicji populacji docelowej uwzględnieni zostali w badaniach włączonych do analizy klinicznej, na podstawie których określono również efektywność poszczególnych interwencji w modelu. Możliwe jest, że

charakterystyka wejściowa pacjentów uwzględnionych w tych badaniach odbiega od charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej w Polsce. Niemniej jednak uznano, że badania kliniczne uwzględnione w ramach analizy klinicznej są najlepszym dostępnym źródłem danych pozwalającym na oszacowanie wartości parametrów charakterystyki pacjentów w ocenianej populacji. Szczegółowe dane dotyczące kryteriów włączenia pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych przedstawiono w analizie klinicznej [2].

W analizie przyjęto, że parametry dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów w rozważanej populacji docelowej dotyczące masy ciała i wieku mają rozkład normalny, natomiast parametr dotyczący płci pacjentów ma rozkład beta o parametrach odpowiadających wyznaczonym wartościom. Szczegółowe wartości parametrów z poszczególnych badań zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Średnia	SE	SD ^a
Masa ciała [kg]	88,79	10,08	24,71
Wiek [lata]	44,59	2,56	x
Odsetek kobiet [%]	31,73	7,46	x

a) na potrzeby dalszych obliczeń wykorzystano jedynie wartość błędu standardowego dla masy ciała pacjentów; dla pozostałych parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów obliczenie SD nie było potrzebne.

Poniżej przedstawiono zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych uwzględnionych w analizie.

Tabela 3.
Dawkowanie leków biologicznych uwzględnione w analizie

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
ADA	dawka jednorazowa	początkowo 80 mg, w 1. tyg. terapii i później 40 mg
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnie
ETA	dawka jednorazowa	25 mg / 50 mg do 12. tygodnia terapii 50 mg
	częstość podania	1 raz / 2 razy w tygodniu 1 raz w tygodniu
	droga podania	podskórnie
INF	dawka jednorazowa	5 mg/kg masy ciała
	częstość podania	0. 2. i 6. tydzień, a następnie co 8 tygodni
	droga podania	dożylnie
UST	dawka jednorazowa	45 mg (90 mg dla pacjentów > 100 kg masy ciała)

Charakterystyka	Schemat dawkowania
częstość podania	0. i 4. tydzień, a następnie co 12 tygodni
droga podania	podskórnie

W analizie podstawowej dla porównania z infliksymabem przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia niewykorzystanej części leków, tzn. bez *wastage* (zgodnie z podejściem konserwatywnym), w obliczeniach przyjęto dawkę leku na podanie wynikającą ze średniej masy ciała pacjentów i dawkowania infliksymabu ($88,79 \times 5 = 443,93$ mg). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu niewykorzystanej części leku (scenariusz 1d).

Ze względu na fakt, że od masy ciała pacjentów zależy dawkowanie infliksymabu i ustekinumabu (mające znaczny wpływ na koszty ponoszone na terapię tymi lekami), w analizie wrażliwości uwzględniono odmienne dane dotyczące średniej masy ciała pacjentów. Dla porównania z infliksymabem obliczono masę ciała pacjenta, przy której zmienia się liczba fiolek przypadająca na podanie leku. W przypadku średniej masy ciała, na jedno podanie przypada blisko 5 fiolek leku. Aby na jedno podanie przypadały 4 fiołki leku, masa ciała pacjenta powinna być nie większa niż 80 kg, zaś aby na jedno podanie przypadało 6 fiolek leku, masa ciała pacjenta musi wynosić przynajmniej 120 kg. Takie wartości graniczne przyjęto w analizie wrażliwości dla porównania adalimumabu z infliksymabem.

W przypadku porównania z ustekinumabem w analizie podstawowej przyjęto, że masa ciała pacjentów ma rozkład normalny o średniej i odchyleniu standardowym przedstawionym powyżej. Na tej podstawie wyznaczono odsetek pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg – wynosi on 32,50%. W analizie podstawowej przyjęto zatem, że 67,50% pacjentów przyjmuje ustekinumab w dawce 45 mg, zaś 32,50% - w dawce 90 mg. Ostatecznie oznacza to, że średnia dawka ustekinumabu w kohorcie pacjentów wynosi 59,62 mg. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wszyscy pacjenci przyjmują odpowiednio dawkę niższą – 45 mg (scenariusz 1a) oraz dawkę wyższą – 90 mg (scenariusz 1b).

Ze względu na brak jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowanie etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej, w analizie podstawowej przyjęto dwa alternatywne schematy dawkowania tego leku: 50 mg podawane raz w tygodniu (50 mg/tydzień) oraz 50 mg podawane dwa razy w tygodniu (100 mg/tydzień) przez pierwsze 12 tygodni terapii, a następnie 50 mg raz w tygodniu [5]. Jednocześnie wyniki zgromadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej badań wskazują na wyższą skuteczność etanerceptu w większej dawce. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dawkowanie etanerceptu: wynoszące odpowiednio 25 mg podawane 2 razy w tygodniu oraz 50 mg podawane 2 razy w tygodniu (100 mg/tydzień) przez pierwsze 12 tygodni terapii, a następnie 25 mg podawane 2 razy w tygodniu (scenariusz 1c). Należy podkreślić, że zmiana częstości podawania leku wpływa na koszty podania leku.

Poniżej przedstawiono zestawienie dawkowania leków biologicznych przyjmowanego w obliczeniach analizy.

Tabela 4.
Dawkowanie leków biologicznych – wartości stosowane w analizie

Scenariusz	Dawkowanie na podanie				
	ADA	ETA (50 mg/tydzień)	ETA (100 mg/tydzień)	INF ^a	UST ^a
Scenariusz podstawowy (0)		50 mg 1 raz w tygodniu	50 mg 2 razy w tyg. przez 12 tyg. terapii, następnie 50 mg raz w tyg.	443,93 mg	59,62 mg ^b
Dawkowanie minimalne (scenariusz 1a)		x	x	4 fiołki po 100 mg	45 mg
Dawkowanie maksymalne (scenariusz 1b)	początkowo 80 mg w 1. tyg., następnie 40 mg co 2 tyg.	x	x	6 fiołek po 100 mg	90 mg
Dawkowanie alternatywne ETA (scenariusz 1c)		25 mg 2 razy w tygodniu	50 mg 2 razy w tyg. przez 12 tyg. terapii, następnie 25 mg 2 razy w tyg.	x	x
Z uwzględnieniem wastage (scenariusz 1d)		x	x	5 fiołek po 100 mg	x

a) częstość podawania infliksymabu i ustekinumabu przedstawiono w poprzedniej tabeli,

b) średnią dawkę ustekinumabu obliczono na podstawie rozkładu masy ciała pacjentów

x – oznacza, że w analizie zastosowano dawkowanie zgodne z założeniami ze scenariusza podstawowego

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na obowiązujący i planowany sposób finansowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej (w ramach programu lekowego oraz leczenia szpitalnego) dla leków tych nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów.

Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt terapii wspomagającej (w analizie założono, że pacjenci w takim przypadku stosują metotreksat). Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 zł) i nie ma wpływu na wartość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Z tego względu przyjęto, że jest to koszt pomijalny i w głównym dokumencie przedstawiono wyniki bez jego uwzględnienia (tj. z perspektywy płatnika). W aneksie (rozdz. 14.7) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu całkowitego kosztu płatnika i pacjentów za metotreksat (tj. perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki). Uzyskane wyniki nie różnią się od wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono przy założeniu 10-letniego horyzontu czasowego. Łuszczycą jest chorobą o charakterze przewlekłym, mogącą mieć wpływ na długość przeżycia chorych. Nie odnaleziono jednak danych wskazujących na zróżnicowany wpływ ocenianych interwencji na śmiertelność pacjentów. Jednocześnie odnalezione dane wskazują, że czas trwania terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą nie powinien przekraczać 10 lat. Oznacza to, że wyniki inkrementalne analizy uzyskane przy uwzględnieniu 10-letniego horyzontu czasowego powinny odzwierciedlać inkrementalne wyniki analizy uzyskane w horyzoncie dożywotnim. Dodatkowo przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego, ze względu na brak długoterminowych badań w zakresie uwzględnionych w analizie parametrów w populacji pacjentów z łuszczycą, prowadziłoby do wzrostu niepewności przeprowadzonych oszacowań i spowodować znaczące obniżenie wiarygodności uzyskanych wyników. W związku z tym w opracowanej analizie uznano, że przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego jest wystarczające do pokazania różnic w kosztach i efektach zdrowotnych między ocenianymi interwencjami.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 12) przeprowadzono obliczenia przy założeniu krótszego horyzontu czasowego, zgodnego z maksymalnym czasem leczenia dla adalimumabu wynikającym z zapisów programu lekowego (2 lata).

2.7. Efekty zdrowotne

2.7.1. Wprowadzenie

W analizie uwzględniono następujące dane dotyczące efektywności leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi:

- efektywność ocenianych interwencji mierzona jako procent poprawy w skali PASI (PASI90, PASI75 i PASI50, gdzie przykładowo PASI90 oznacza co najmniej 90% poprawę w skali PASI),
- prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie (po wcześniejszym uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ale nie stanu niskiej aktywności choroby lub remisji) wyznaczone na podstawie krzywych czasu trwania terapii lekami biologicznymi,
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby po remisji wyznaczone na podstawie krzywych czasu trwania remisji choroby wywołanej terapią biologiczną.

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy plackowatej z zastosowaniem uwzględnionych leków biologicznych (ADA, ETA, INF, UST) określono na podstawie zapisów projektu PL „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” uzyskanego od Zamawiającego, zapisów obecnie obowiązującego PL o tej samej nazwie [13], opisu świadczeń szpitalnych finansowanych w leczeniu łuszczycy w Polsce oraz charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) analizowanych preparatów [3, 5–7]. Mimo, że INF nie jest lekiem finansowanym obecnie w ramach PL, w modelu założono jednakowy schemat postępowania w trakcie terapii tym lekiem (w oparciu o

opisy świadczeń umożliwiających jego stosowanie w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce) względem pozostałych leków uwzględnionych w analizie. Z tego względu dla uproszczenia zapisu wszędzie, gdzie mowa o lekach finansowanych w ramach PL, domyślnie zakłada się, że są to wszystkie leki biologiczne uwzględnione w analizie, łącznie z INF (chyba że napisano inaczej).

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których stosowane jest aktywne leczenie biologiczne, wymagana jest regularna kontrola odpowiedzi terapeutycznej, a w przypadku stwierdzenia braku poprawy stanu zdrowia pacjenta zgodnie z przyjętymi w PL kryteriami, przerwanie terapii.

Moment pierwszej oceny efektywności terapii biologicznej jest uzależniony od zastosowanej interwencji i wynosi:

- 16 tygodni od podania pierwszej dawki dla adalimumabu [13],
- 12 tygodni od podania pierwszej dawki dla etanerceptu [13],
- 28 tygodni od podania pierwszej dawki dla ustekinumabu [13],
- 14 tygodni od podania pierwszej dawki dla infliksymabu [6].

W przypadku adalimumabu i ustekinumabu uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, warunkującej kontynuację terapii, weryfikowane jest dodatkowo po odpowiednio 28 i 40 tygodniach leczenia.

Wynik oceny efektywności terapii w przypisanych do poszczególnych leków punktach czasowych jest decydujący dla dalszego trwania terapii. Adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie biologiczne, uprawniającą do jego kontynuacji, stwierdza się u pacjenta, u którego w momencie oceny odpowiedzi na leczenie nastąpiło:

- zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% (PASI75) lub
- zmniejszenie wartości wskaźnika PASI mieszczące się w przedziale 50-75% z jednoczesnym spadkiem wartości uzyskanej w skali DLQI o co najmniej 5 punktów.

W przypadku braku spełnienia przytoczonych warunków, uznaje się, że pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie i stosowana dotychczas terapia jest przerywana.

W dalszej terapii kontrola odpowiedzi terapeutycznej odbywa się co 12 tygodni. W przypadku stwierdzenia w trakcie badania kontrolnego utraty odpowiedzi na zastosowane leczenie zdefiniowanej jako PASI > 18 [REDACTED] (w przypadku ADA), [REDACTED] bądź wystąpienia działań niepożądanych terapia jest przerywana.

Leczenie biologiczne w ramach programu lekowego trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie (wymienionych powyżej), momentu uzyskania remisji choroby bądź osiągnięcia maksymalnej długości czasu trwania terapii z zastosowaniem danego leku biologicznego, tj. [REDACTED] dla ADA, 24 tygodni dla ETA oraz 48 tygodni dla UST.

Efektywność adalimumabu w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie była oceniana we wskazanym punkcie czasowym (dostępne są jednak dane dla 24. i 36. tygodnia leczenia). Dostępne wyniki uwzględnionych dla ADA i UST badań nie pozwalają na określenie odsetka pacjentów, u których adekwatna odpowiedź na leczenie stwierdzona w momencie jej pierwszej oceny (odpowiednio w 16. i 28. tygodniu terapii) została utrzymana do momentu przeprowadzenia kolejnej oceny w odpowiednio 28. i 40. tygodniu terapii (dalsza kontynuacja terapii w uwzględnionych badaniach klinicznych nie była uzależniona od odpowiedzi na leczenie uzyskanej w momencie jej pierwszej oceny). W związku z tym w analizie nie uwzględniono przytoczonych danych, a modelowanie odsetka pacjentów aktywnie leczonych ADA i UST w kolejnych cyklach w modelu następujących po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie opracowano w oparciu o krzywe czasu trwania terapii.

Biorąc pod uwagę długość cyklu w modelu równą 4 tygodnie, w analizie założono, że pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem odbywa się w 12. tygodniu terapii, wtedy też podejmowana jest decyzja dotycząca dalszego leczenia pacjenta. Efektywność infliksymabu w badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano najczęściej po 10 a nie 14 tygodniach leczenia. Dane dla 14. tygodnia trwania terapii odnaleziono tylko w jednym badaniu (Tori 2010 [14]). Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych, efektywność infliksymabu w momencie pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie określono w modelu na podstawie wyników badań klinicznych raportowanych dla 10. tygodnia terapii (patrz rozdz. 2.7).

Efektywność porównywanych leków w pierwszym momencie oceny odpowiedzi na leczenie wyznaczono na podstawie metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [2]. W analizie wykorzystano informacje o odsetku pacjentów, u których stwierdzono poprawę wartości wskaźnika PASI (PASI90, PASI75, PASI50). Uzyskane wartości zostały wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie biologiczne oraz wejścia w stan niskiej aktywności choroby lub remisji. Ponadto, co wynika z treści przytoczonych wyżej programów lekowych, wartości te wyznaczają prawdopodobieństwo przerywania terapii w wymienionych powyżej punktach czasowych.

Poza wpływem efektywności na postępowanie z pacjentem ma ona znaczenie także na wyznaczone w analizie dla poszczególnych interwencji lata życia skorygowane jakością (QALY). W niniejszej analizie zmianę PASI modelowano w każdym cyklu modelu, tj. co 4 tygodnie, w celu uwzględnienia zmian w użytecznościach stanów zdrowia. Odpowiednie dane o zmianie PASI wyznaczono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [2]. W przypadku, gdy odpowiednie dane prezentowane były w postaci graficznej, zostały one sczytane za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008).

Modelowanie efektów leczenia do momentu odpowiedzi na leczenie odbywa się w modelu za pomocą wartości ilorazów szans (OR, ang. *Odds Ratio*) zastosowanych do danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Zmianę PASI w naturalnym przebiegu choroby oszacowano na podstawie wyników zdrowotnych dla placebo raportowanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie.

W tym celu dla każdej odpowiedzi (definiowanej przez zmianę PASI) uśredniono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie niezależnie od momentu jej oceny. Metodyka ta jest poparta wynikami badań klinicznych, w których odpowiedź na leczenie w przypadku placebo jest zbliżona w kolejnych punktach czasowych. Szczegółowy opis sposobu przeprowadzonych obliczeń dotyczących efektywności leków przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

W celu oszacowania długości czasu trwania terapii analizowanymi lekami biologicznymi, a także efektywności adalimumabu oraz ustekinumabu odpowiednio w 28. i 40. tygodniu terapii w przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w momencie jej pierwszej oceny, dokonano przeszukania bazy Medline (przez PubMed). Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3). W wyniku przeszukania odnaleziono 16 publikacji, w których raportowano dane w zakresie czasu trwania leczenia lub czasu trwania remisji. Dodatkowo przeanalizowano pod kątem przydatności badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej Wojciechowski 2015 [2] oraz badania i rejestry odnalezione w trakcie prac nad analizą wpływu na budżet [12]. Dokonano także, w sposób niesystematyczny, przeszukania zasobów Internetu w rozważanym zakresie.

2.7.2. Efektywność

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL, projektu PL „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” oraz opisu świadczeń szpitalnych w leczeniu ciężkiej łuszczycy [13, 15], uzyskanie odpowiedzi na zastosowaną terapię biologiczną stwierdza się u pacjenta, u którego nastąpiła poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75) lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych odnaleziono dane pozwalające wyznaczyć efektywność ocenianych interwencji jedynie w oparciu o odpowiedź określoną na podstawie PASI (w szczególności odpowiedzi PASI75 i PASI50), brak jest natomiast wyników dla punktu końcowego zdefiniowanego jako uzyskanie odpowiedzi PASI 50-75% z jednoczesną poprawą DLQI o min. 5 punktów. W wybranych badaniach zidentyfikowano dane dotyczące średniej zmiany wyniku DLQI w przypadku uzyskania odpowiedzi PASI75 lub PASI50–75. Z uwagi jednak na szczątkowość tych danych, punkty czasowe, dla których je raportowano oraz obserwowany w badaniach znaczny rozrzut zmiany wyniku DLQI nie zostały one uwzględnione w analizie.

W tej sytuacji na potrzebę przeprowadzanej analizy ekonomicznej przyjęto założenie, że odpowiedź na leczenie biologiczne, zdefiniowana zgodnie z zapisami PL, odpowiada uzyskaniu odpowiedzi PASI75. W jednokierunkowej analizie wrażliwości jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne przyjęto PASI50 (tj. poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 50%; scenariusz 2). Określenie zasad oceny efektywności terapii biologicznej w oparciu o odsetki pacjentów, u których stwierdzono uzyskanie odpowiedzi PASI75 lub PASI50 pozwala modelować przebieg leczenia biologicznego na bazie dostępnych danych klinicznych. Ponadto fakt, że odsetek pacjentów z

odpowiedzią na leczenie, zgodnie z jej obowiązującą definicją (PASI 75 lub PASI50-75 oraz poprawa DLQI o min. 5 punktów), zawiera się pomiędzy odsetkami pacjentów z odpowiednio PASI50 i PASI75, pozwala na prezentację możliwego zakresu wyników analizy, zarówno ekonomicznych, jak i zdrowotnych.

Zarówno w zapisach obowiązującego PL, jak i w projekcie PL dla adalimumabu określono dodatkowo kryteria ponownego włączenia do programu pacjenta, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego z powodu wystąpienia niskiej aktywności choroby lub remisji. Jednocześnie w dokumentach tych brak jest definicji tych zdarzeń. Na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto, że pacjent jest w stanie niskiej aktywności choroby lub remisji w przypadku uzyskania odpowiedzi PASI90. Obrana definicja wydaje się być stosowna, zarówno ze względu na znaczną poprawę stanu zdrowia, jaką pacjent osiąga w przypadku stwierdzenia u niego odpowiedzi PASI90, jak i dostępności wiarygodnych danych klinicznych pozwalających na modelowanie odsetka pacjentów z remisją w analizowanych punktach czasowych terapii. Z uwagi na niepewność przyjętego założenia o definicji remisji i niskiej aktywności choroby, w analizie wrażliwości założono brak przerywania terapii z powodu wystąpienia tego zdarzenia.

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL i projektu PL (dla ADA) przyjęto, że u chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi PASI75 (lub PASI50 w obliczeniach analizy wrażliwości) lub wystąpienie odpowiedzi PASI90 (jako wejście w stan niskiej aktywności choroby lub remisji) w momencie oceny efektywności terapii (16 tydzień dla ADA, 12 tydzień dla ETA, 12 tydzień dla INF i 28 tydzień dla UST), terapia biologiczna zostaje przerwana.

W kolejnej części niniejszego rozdziału przedstawiono analizę efektywności leków biologicznych w momencie pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie, a także we wcześniejszych punktach czasowych (opracowanej w celu określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów w tych punktach czasowych).

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie biologiczne w terapii łuszczycy plackowatej

Z uwagi na zróżnicowanie w analizie definicji odpowiedzi na zastosowane leczenie w analizie danych klinicznych rozważano dane dla PASI50, PASI75 i PASI90. Modelowanie odsetka pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi oparto na danych zaczerpniętych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [2]:

- 4 badania [16–19] dla porównania adalimumabu z placebo,
- 4 badania [20–23] dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień z placebo,
- 6 badań [22–27] dla porównania etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień z placebo,
- 6 badań [14, 28–32] dla porównania infliksymabu z placebo,
- 5 badań [21, 33–36] dla porównania ustekinumabu w dawce 45 mg/tydzień z placebo,
- 3 badania [21, 33, 34] dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg/tydzień z placebo,
- 1 badanie [9] dla porównania etanerceptu i ustekinumabu,

- 2 badania [26] dla porównania dwóch dawek etanerceptu (50 mg vs 100 mg/tydzień).

Dla każdego z badań wyznaczono odsetki pacjentów z grupy referencyjnej oraz badanej, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie mierzona była za pomocą skali PASI (PASI50, PASI75, PASI90) w punktach czasowych odpowiadających momentom oceny nasilenia procesu łuszczycowego w badaniach. Zgodnie z długością cyklu w modelu, w analizie uwzględniono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie następujące w 4-tygodniowych odstępach czasu. Ponadto w wyznaczonym momencie terapii następuje pierwsza ocena jej skuteczności, której wynik warunkuje kontynuację terapii. W związku z tym w analizie uwzględniono dane dla 4., 8., 10. (dla INF; dane z tego tygodnia zastosowano do oszacowania efektywności INF w 12. tygodniu terapii ze względu na brak danych z tygodnia 12. oraz niewielką liczbę danych z tygodnia 14. dla tego leku - patrz rozdz. 2.2), 12. (dla ADA, ETA i UST, jest to zarazem moment pierwszej oceny skuteczności terapii ETA), 16. (moment pierwszej oceny skuteczności terapii ADA) i 28. tygodnia terapii (moment pierwszej oceny skuteczności terapii UST). W analizie nie uwzględniono danych klinicznych dla punktów czasowych późniejszych niż moment oceny skuteczności terapii ze względu na brak danych dla grup referencyjnych, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej ocenianych interwencji względem braku leczenia.

Z uwagi na brak bezpośrednich porównań adalimumabu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej, dane dotyczące efektywności porównywanych interwencji uzyskano na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego dla poszczególnych interwencji, odpowiedzi PASI i wyodrębnionych punktów czasowych za pomocą metody MTC (ang. *Mix Treatment Comparison*). W aneksie (rozdz. 14.5) zestawiono badania kliniczne wykorzystane w opracowanej metaanalizie. Poniżej przedstawiono podsumowanie dotyczące przeprowadzonego MTC.

Tabela 5.
Podsumowanie dotyczące przeprowadzonych porównań pośrednich

Punkt czasowy	ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
PASI50						
4 tydzień	x		x		x	x
8 tydzień	x		x		x	x
10 tydzień				x		
12 tydzień	x	x	x		x	x
16 tydzień	x					
PASI75						
4 tydzień	x	x	x	x	x	x
8 tydzień	x	x	x	x	x	x
10 tydzień				x		

Punkt czasowy	ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
12 tydzień	x	x	x		x	x
16 tydzień	x					
PASI90						
4 tydzień	x	x	x		x	x
8 tydzień	x	x	x		x	x
10 tydzień				x		
12 tydzień	x	x	x		x	x
16 tydzień	x					

x oznacza, że w analizowanym punkcie czasowym uwzględniono dane dla analizowanej interwencji

Modelowanie efektywności terapii z zastosowaniem ADA, ETA, INF i UST u pacjentów z łuszczycą plackowatą oparto na wartościach ilorazu szans (OR) określonych dla każdego z leków względem braku leczenia. Z uwagi na różne schematy dawkowania leków dla etanerceptu wyodrębniono efektywność terapii przy uwzględnieniu dawki 50 mg/tydzień oraz osobno dawki 100 mg/tydzień. Podobnie dla ustekinumabu uwzględniono różne efektywności osobno dla dawki 45 mg oraz dawki 90 mg. W przypadku UST w 28. tygodniu, który odpowiada momentowi sprawdzenia odpowiedzi na leczenie, zastosowano odmienną metodykę z powodu ograniczonej dostępności danych klinicznych dla tej interwencji (brak danych klinicznych dla grupy referencyjnej w badaniach dla ustekinumabu w momencie oceny efektywności terapii, tzn. po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Szczegółowy opis przyjętego w tym zakresie podejścia przedstawiono w dalszej części rozdziału.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy MTC otrzymano wartości prawdopodobieństw uzyskania poszczególnych odpowiedzi PASI u chorych nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi we wszystkich wyróżnionych punktach czasowych. Wyniki zgromadzonych badań klinicznych wskazują, że odsetki pacjentów nieleczonych biologicznie z poszczególnymi odpowiedziami PASI są stabilne w czasie (dla analizowanych punktów czasowych). Wobec tego w opracowanej analizie ekonomicznej modelowanie efektów klinicznych w przypadku braku leczenia oparto na prawdopodobieństwach poszczególnych odpowiedzi w skali PASI, które są jednakowe niezależnie od wybranego punktu czasowego. W celu oszacowania tych wartości otrzymane na podstawie metaanalizy MTC prawdopodobieństwa odpowiedzi w skali PASI dla pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi zostały uśrednione dla każdej rozważanej odpowiedzi (tj. PASI90, PASI75, PASI50) ze wszystkich punktów czasowych.

Uzyskane wyniki zostały wykorzystane w dalszych obliczeniach. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwa uzyskania 90%, 75% i 50% zmiany PASI (PASI90, PASI75 i PASI50) u pacjentów nieleczonych biologicznie. Z uwagi na wzajemny związek poszczególnych odpowiedzi w skali PASI (tzn. pacjenci z PASI90 mają odpowiedź PASI75 i PASI50 oraz pacjenci z

PASI75 mają odpowiedź PASI50) dla odsetków przyjęto, że odsetki pacjentów z odpowiedzią w skali PASI zawartą w przedziałach: [0,50), [50,75), [75,90) oraz [90,100] mają rozkład Dirichleta.

Tabela 6.

Odsetek nieleczonych pacjentów z określonym stopniem zmiany PASI dla wszystkich punktów czasowych wyróżnionych w analizie

Stopień zmiany PASI	Odsetek pacjentów z odpowiedzią
PASI50	10,84%
PASI75	3,30%
PASI90	1,25%

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy MTC uzyskano wartości średnie oraz błędy standardowe parametrów OR dla poszczególnych odpowiedzi w skali PASI (PASI90, PASI75 i PASI50) i porównywanych interwencji (ADA, ETA50, ETA100, INF, UST45, UST90) względem braku leczenia w wyróżnionych punktach czasowych. Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

W związku z brakiem danych klinicznych w 4. i 8. tygodniu terapii dla INF oraz odpowiedzi PASI50 i PASI 90 przyjęto, że wartość OR dla brakujących odpowiedzi w skali PASI względem braku leczenia w tygodniu 4. i 8. jest proporcjonalna względem analogicznej wartości OR w 10. tygodniu w stosunku równym stosunkowi wartości parametru OR dla odpowiedzi PASI75 z odpowiedniego tygodnia do wartości OR dla PASI75 w tygodniu 10. W analogiczny sposób obliczono wartość błędu standardowego dla oszacowanych w ten sposób wartości parametru OR. Dokładny sposób obliczeń przedstawiono poniżej.

$$OR_{PASI\ X\ (Y\ tydz.)} = OR_{PASI\ 75\ (Y\ tydz.)} \cdot \frac{OR_{PASI\ X\ (10\ tydz.)}}{OR_{PASI\ 75\ (10\ tydz.)}},$$

gdzie: $OR_{PASI\ X\ (Y\ tydz.)}$ - oznacza wartości parametru OR dla analizowanej odpowiedzi PASI X w tygodniu Y.

Dokładne wartości parametru OR wraz z błędem standardowym w tygodniu odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie ADA, ETA (w dawce 100 mg/tydzień i 50 mg/tydzień) i INF przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 7.) Wartości dla pozostałych punktów czasowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla ADA, ETA, INF i UST (w dawce 45 mg i 90 mg za wyjątkiem 28. tygodnia terapii) zaprezentowano w załączonym do dokumentu pliku excelowskim na zakładce *Drug Efficacy*.

Tabela 7.
Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 dla ADA, ETA i INF w momencie oceny odpowiedzi na leczenie

Parametr	Lek	OR (lek vs brak leczenia)	SE(lnOR)
PASI90	ADA	26,9	0,79
	ETA (50 mg/tydz.)	10,58	0,27
	ETA (100 mg/tydz)	25,61	0,22
	INF	130,06	0,59
PASI75	ADA	29,70	0,18
	ETA (50 mg/tydz.)	12,91	0,17
	ETA (100 mg/tydz)	24,58	0,14
	INF	128,25	0,31
PASI50	ADA	18,14	0,34
	ETA (50 mg/tydz.)	12,38	0,15
	ETA (100 mg/tydz)	25,15	0,14
	INF	111,39	0,32

Moment odpowiedzi na leczenie wynosi: 16 tydzień dla ADA, 12 tydzień dla ETA i 12 tydzień dla INF.

Z uwagi na brak danych klinicznych dla grup referencyjnych z badań dla ustekinumabu w momencie oceny efektywności zastosowanego leczenia (28. tydzień terapii) nie było możliwości modelowania efektywności terapii tym lekiem w sposób analogiczny do podejścia zastosowanego dla pozostałych leków biologicznych. Jednocześnie odsetki pacjentów nieleczonych biologicznie w badaniach dla ustekinumabu, u których po 12 tygodniach terapii stwierdzono uzyskanie odpowiedzi PASI50, PASI75 i PASI90 są spójne z wynikami określonymi na podstawie badań dla pozostałych leków biologicznych. W przypadkach, gdy efekty kliniczne raportowane w grupie referencyjnej uwzględnionych badań (w tym przypadku ustekinumabu) nie odbiegają znacząco od parametrów efektywności określonych dla grupy pacjentów nieleczonych (Tabela 6), efektywność analizowanej interwencji wyznaczona w oparciu o parametr OR oraz jej ocena raportowana w badaniu nie różnią się znacząco. Z tego względu parametry efektywności dla terapii ustekinumabem w zakresie poszczególnych odpowiedzi PASI (PASI90, PASI75 i PASI50) wyznaczono jako uśrednione odsetki pacjentów leczonych ustekinumabem z daną odpowiedzią PASI raportowane w 28. tygodniu terapii w badaniach dla tego leku (ważone liczebnościami uwzględnionych grup pacjentów).

Wartości parametrów efektywności dla ustekinumabu w 28. tygodniu terapii, odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwa odpowiedzi na terapię ustekinumabem w 28 tygodniu leczenia

Parametr	Lek	Odsetek pacjentów z odpowiedzią
PASI90	UST (45 mg)	51,2
	UST (90 mg)	53,2
PASI75	UST (45 mg)	71,3
	UST (90 mg)	61,6
PASI50	UST (45 mg)	90,1
	UST (90 mg)	92,1

Na podstawie uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 u chorych nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi (Tabela 6) oraz uzyskanych wartości parametrów OR dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu (Tabela 7, Tabela 8) obliczono prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi na leczenie w wyróżnionych punktach czasowych. W analizie podstawowej dla ustekinumabu przyjęto efektywność mniejszej dawki tego leku (45 mg) ze względu na fakt, że na taką dawkę wskazuje średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej. W analizie wrażliwości przyjęto efektywność wyższej dawki ustekinumabu (scenariusz 3).

Wartości parametrów efektywności uzyskane w wyniku przeprowadzonej metaanalizy MTC oraz przyjętych założeń dla poszczególnych odpowiedzi w skali PASI oraz analizowanych leków w punkcie czasowym odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej do modelowania przebiegu terapii, natomiast we wszystkich analizowanych punktach czasowych (tj. w 4., 8. i 12. tygodniu) do modelowania użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 2.9).

2.7.3. Czas trwania terapii biologicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane, na podstawie których modelowano czas trwania terapii biologicznej w kolejnych cyklach modelu po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie w momencie jej pierwszej oceny. W szczególności dane te zostały wykorzystane do wyznaczenia efektywności adalimumabu i ustekinumabu odpowiednio w 28. i 40. tygodniu terapii tymi lekami. W celu zidentyfikowania danych w rozważanym zakresie przeprowadzono systematyczne przeszukanie literatury. Zastosowaną strategię wyszukania w bazie Medline przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3).

Najlepszym z dostępnych sposobów prezentacji danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia w czasie są krzywe przeżycia. Z uwagi na dostępność wiarygodnych danych dla czasu trwania terapii biologicznej raportowanych w ten sposób, z dalszej analizy wykluczono publikacje, w których wyniki prezentowano w odmiennej formie.

W ramach przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 15 takich badań [37–51]. Dane dotyczące czasu trwania terapii biologicznej prezentowano w nich w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Na podstawie danych zawartych w badaniu Arcese 2010 [52] udało się taką krzywą oszacować. Zgodnie z wynikami odnalezionych badań, czas trwania terapii może być zróżnicowany ze względu na m.in. następujące czynniki:

- stosowany lek biologiczny,
- linia terapii lekiem biologicznym.

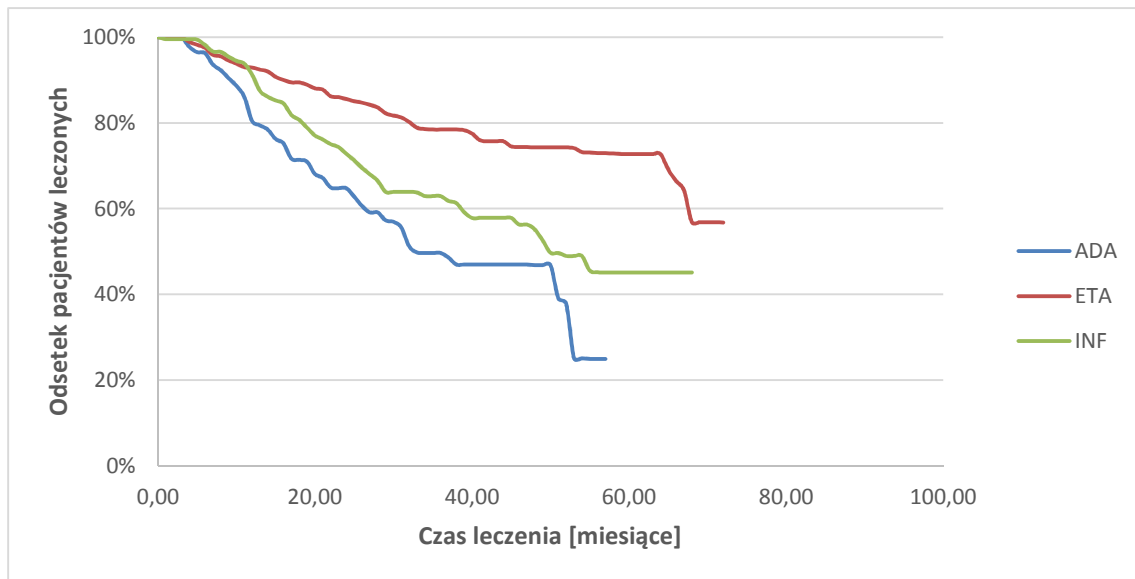
Biorąc pod uwagę dostępne dane, w finalnych obliczeniach uwzględniono badania, w których raportowano dane dla co najmniej dwóch leków biologicznych (oddzielnie dla każdego leku) z wyróżnieniem populacji pacjentów leczonych biologicznie po raz pierwszy oraz będących w kolejnych liniach leczenia tego typu (tj. po niepowodzeniu wcześniejszej linii bądź po wystąpieniu nawrotu choroby po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie biologiczne). Ponadto z dalszej analizy wykluczono badania Gniadecki 2011 [49] i Clemmensen 2011 [50], gdyż przeprowadzono je wśród pacjentów z rejestru DERMBIO (Dania), którzy uwzględnieni zostali także w nowszym badaniu Gniadecki 2015 [37] o większej liczbie pacjentów.

Biorąc pod uwagę opisane powyżej kryteria, do analizy włączono finalnie 3 badania (Gniadecki 2015, Esposito 2013 oraz Menting 2014). Ich szczegółową charakterystykę przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3, Tabela 71).

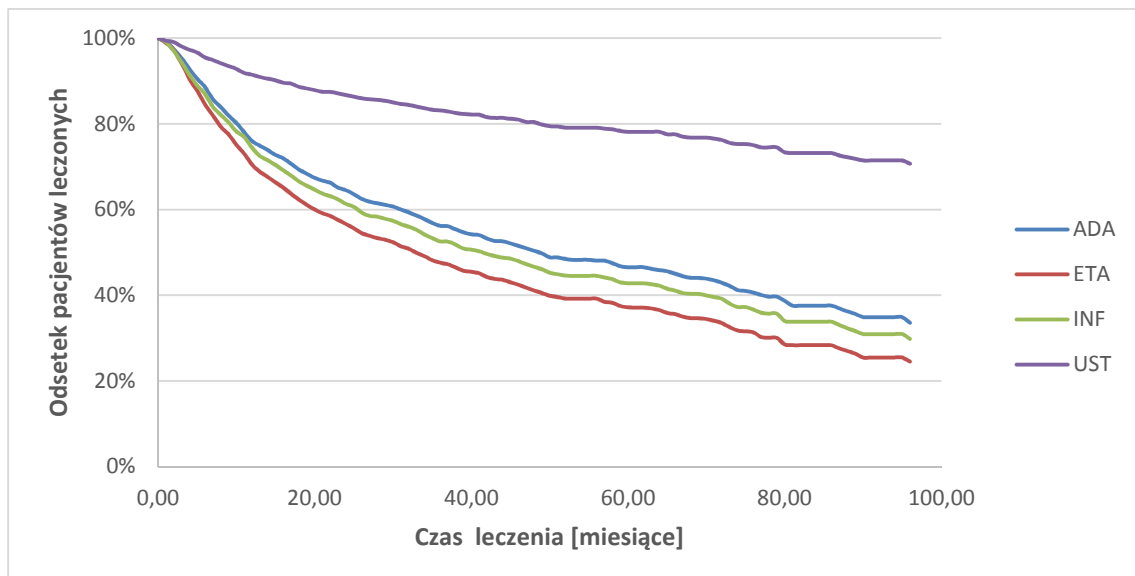
Warto zaznaczyć, że w każdym z badań czas trwania leczenia mierzono od podania pierwszej dawki leku, zaś kryteria włączenia obejmowały m.in. wartość [REDACTED], obecność łuszczycy pospolitej oraz brak odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie systemowe. Zaobserwowano natomiast zróżnicowanie włączonych do analizy badań w zakresie uwzględnionych kryteriów przerywania terapii. W badaniach Esposito 2013 oraz Menting 2014 jako kryterium zakończenia terapii przyjęto utratę efektywności bądź wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Z kolei w badaniu Gniadecki 2015 uwzględniono przerywanie terapii z dowolnego powodu.

Na poniższych wykresach oraz w Tabeli 9 przedstawiono krzywe czasu trwania terapii w badaniach włączonych do analizy. Krzywe zostały sczytane za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008) w miesięcznych odstępach czasu. We wszystkich badaniach dostępne były krzywe czasu trwania terapii dla pacjentów wcześniej nieleczonych. W przypadku grupy pacjentów wcześniej leczonych odpowiednie dane były dostępne w dwóch badaniach [37, 39].

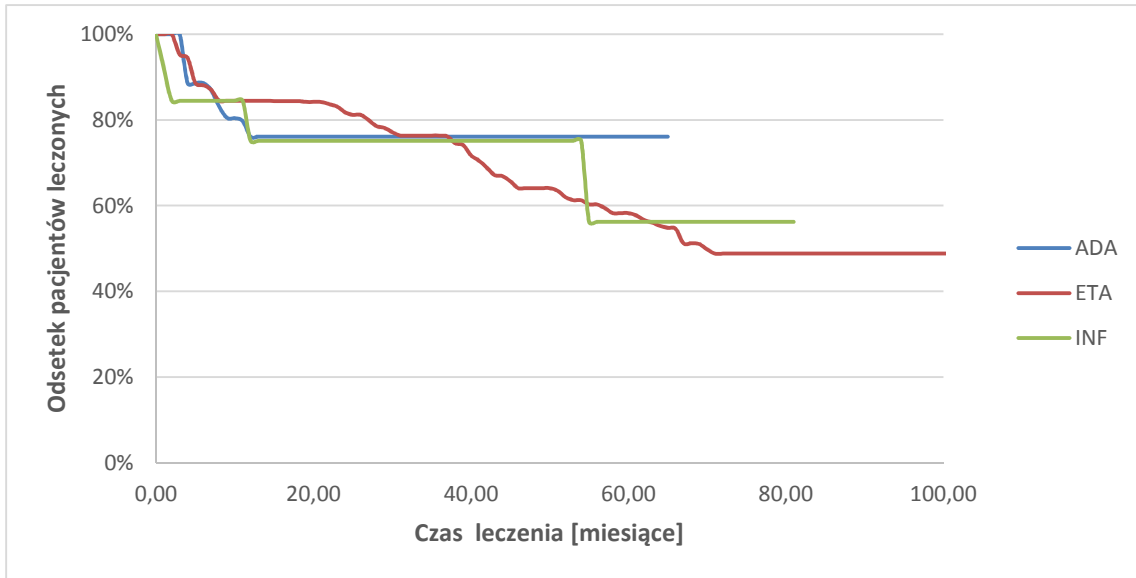
Wykres 1.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Esposito 2013



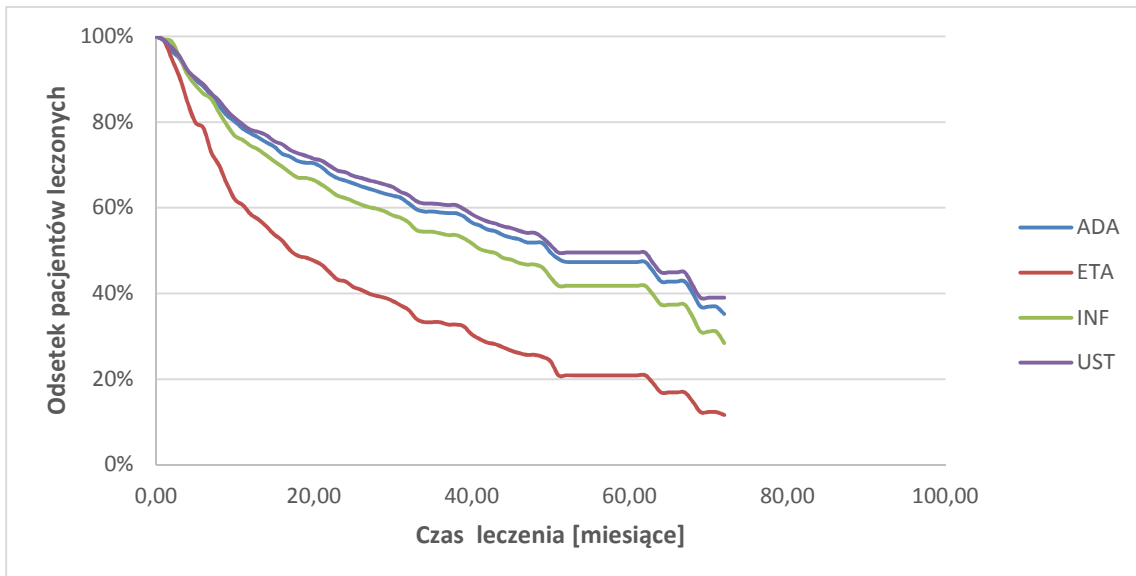
Wykres 2.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Gniadecki 2015



Wykres 3.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Menting 2014



Wykres 4.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Gniadecki 2015



Wykres 5.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Menting 2014

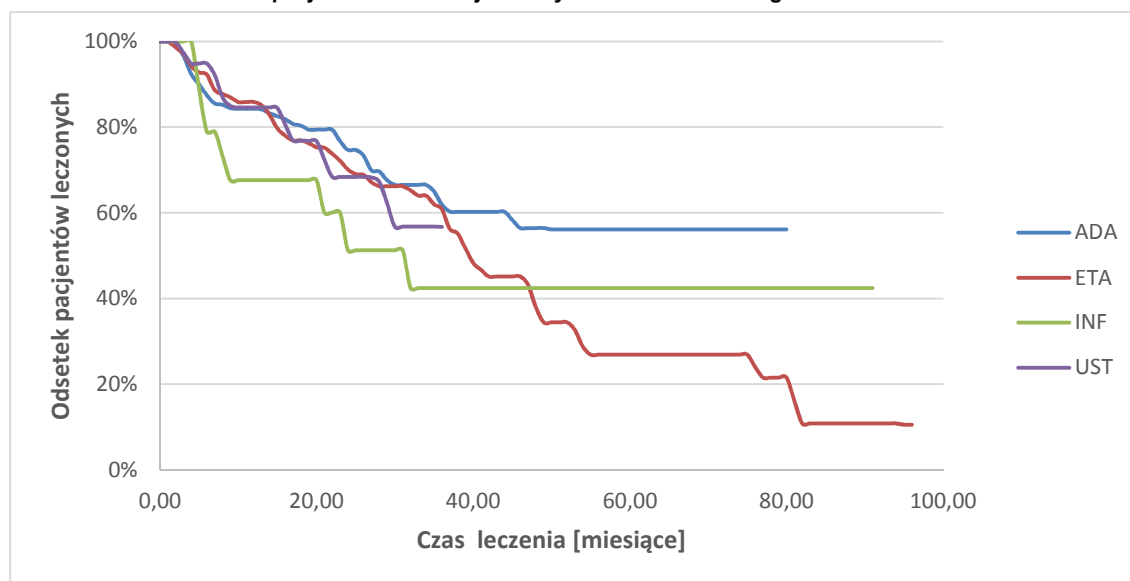


Tabela 9.
Czas trwania leczenia biologicznego w odnalezionych badaniach

Lek	Badanie	Odsetek pacjentów leczonych					
		12 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.	72 mies.
Wcześniej nieleczeni							
ADA	Esposito 2013	80%	65%	50%	47%	-	-
	Gniadecki 2015	76%	65%	56%	50%	47%	43%
	Menting 2014	76%	76%	76%	76%	76%	-
ETA	Esposito 2013	93%	86%	78%	74%	73%	57%
	Gniadecki 2015	71%	57%	48%	41%	37%	33%
	Menting 2014	84%	82%	76%	64%	58%	49%
INF	Esposito 2013	91%	73%	63%	55%	45%	-
	Gniadecki 2015	74%	61%	53%	47%	43%	39%
	Menting 2014	75%	75%	75%	75%	56%	56%
UST	Gniadecki 2015	91%	87%	83%	80%	78%	76%
Wcześniej leczeni							
ADA	Gniadecki 2015	77%	66%	59%	52%	47%	35%
	Menting 2014	84%	75%	62%	56%	56%	56%
ETA	Gniadecki 2015	58%	43%	33%	26%	21%	12%
	Menting 2014	86%	70%	61%	38%	27%	27%
INF	Gniadecki 2015	74%	62%	54%	47%	42%	28%
	Menting 2014	68%	51%	42%	42%	42%	42%
UST	Gniadecki 2015	78%	68%	61%	54%	50%	39%
	Menting 2014	85%	68%	57%	-	-	-

Jak wynika z zaprezentowanych danych, wyniki poszczególnych badań nie są zbieżne. Największe różnice dotyczą danych w zakresie czasu trwania terapii ETA w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie raportowanych w badaniu Gniadecki 2015 oraz w pozostałych dwóch pracach. Wyniki badania Gniadecki 2015 w większości przypadków wskazują na częstsze przerywanie terapii bez względu na zastosowany lek. Prawdopodobnym powodem tego stanu są odmienne definicje wypadania pacjentów z terapii uwzględnione w rozważanych badaniach.

Zgodnie z dostępnymi informacjami, w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, terapii poddano łącznie 318 pacjentów, z czego jedynie 14 osób zostało ponownie zakwalifikowanych do programu po stwierdzeniu nawrotu choroby [53]. Oznacza to, że wśród pacjentów dotychczas włączonych do programu, prawie wszyscy otrzymali terapię biologiczną po raz pierwszy. W związku z tym czas trwania terapii biologicznej w analizie określono na podstawie danych dotyczących pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie.

W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Gniadecki 2015, w którym uwzględniono przerywanie terapii z dowolnego powodu, w tym w wyniku decyzji pacjenta. Wydaje się, że przyjęte podejście będzie bardziej odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej niż uwzględnienie jako powodów zakończenia terapii biologicznej wyłącznie utraty efektywności lub wystąpienia działań niepożądanych. Jednocześnie warto zaznaczyć, że główną przyczyną przerywania terapii w badaniu Gniadecki 2015 był brak efektywności leków. Dodatkowo za wykorzystaniem danych z badania Gniadecki 2015 przemawia fakt, że badanie to przeprowadzono w dużej grupie pacjentów z ogólnokrajowego rejestru, a jego wyniki dostarczają kompletny zestaw danych w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla każdego z rozważanych leków biologicznych w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie.

Różnice w czasie trwania terapii dla poszczególnych leków biologicznych w populacji pacjentów wcześniej nieleczonymi (a także wcześniej leczonych biologicznie) w badaniu Gniadecki 2015 były statystycznie istotne. Z tego względu w obliczeniach opracowanych w analizie podstawowej krzywe czasu trwania terapii przyjęto z rozróżnieniem na zastosowany lek.

W analizie przyjęto, że niezależnie od zastosowanego leku biologicznego czas trwania terapii ma rozkład Weibulla. Założenie to wynika z charakteru omawianej zmiennej (opisującej czas do zajścia określonego zdarzenia). Na podstawie szczytanych wartości krzywych czasu trwania terapii dla poszczególnych leków biologicznych za pomocą metody najmniejszych kwadratów oszacowano parametry regresji liniowej dla rozkładu Weibulla. Wyestymowane w ten sposób rozkłady dostosowane do prawdopodobieństwa braku odpowiedzi / remisji w momencie oceny efektywności leków posłużyły w analizie do modelowania czasu trwania leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów z łuszczycą.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane współczynniki (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla czasu trwania terapii przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 10.
Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza podstawowa

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
ADA	0,85	-3,70
ETA	0,85	-3,43
INF	0,84	-3,55
UST	0,78	-4,56

Zgodnie z konstrukcją modelu (opisaną w rozdz. 2.2), u pacjentów z remisją możliwe jest ponowne podjęcie terapii po nawrocie choroby. W tej sytuacji przebieg leczenia modelowany jest na podstawie tych samych danych co w przypadku pierwszej terapii. Stanowi to ograniczenie niniejszej analizy, ze względu na krótszy czas trwania terapii u pacjentów wcześniej leczonych biologicznie. Jednocześnie przyjęte podejście nie powinno wpływać znacząco na wyniki analizy, ze względu na fakt, że największy wpływ na wyniki analizy mają efekty uzyskane na początku terapii (efekty zdrowotne uzyskane w późniejszym okresie dyskontowane są za pomocą wyższej stopy), a możliwość ponownego leczenia dotyczy jedynie pacjentów, którzy uzyskali remisję w trakcie terapii. Założenie to przetestowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości wyniki modelu opracowano przy uwzględnieniu odmiennych założeń bądź z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych w zakresie czasu trwania terapii biologicznej:

- w obliczeniach uwzględniono dane z badania Gniadecki 2015 raportowane dla populacji pacjentów wcześniej leczonych biologicznie (scenariusz 4a),
- w obliczeniach uwzględniono jedną krzywą czasu trwania terapii biologicznej niezależnie od zastosowanego leku, będącą uśrednieniem krzywych wykorzystanych w analizie podstawowej (scenariusz 4b),
- w obliczeniach uwzględniono uśrednione krzywe raportowane dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach Esposito 2013 i Menting 2014 (scenariusz 4c).

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane współczynniki (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla krzywych czasu trwania terapii biologicznej uwzględnionych w analizie wrażliwości.

Tabela 11.
Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza wrażliwości

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
Czas trwania terapii biologicznej u pacjentów wcześniej leczonych (scenariusz 4a)		
ADA	0,87	-3,73
ETA	0,94	-3,24
INF	0,97	-3,95
UST	0,89	-3,86
Jednakowy czas trwania terapii biologicznej niezależnie od zastosowanego leku (scenariusz 4b)		
ADA	0,82	-3,69
ETA	0,82	-3,69
INF	0,82	-3,69
UST	0,82	-3,69
Czas trwania terapii biologicznej na podstawie badań Esposito 2013 i Menting 2014 (scenariusz 4c)		
ADA	1,10	-4,48
ETA	0,98	-4,89
INF	1,12	-4,90
UST ^a	0,78	-4,56

a) ze względu na brak danych w badaniach Esposito 2013 i Menting 2014 przyjęto jak w analizie podstawowej

Zgodnie z obowiązujący i proponowanym PL, maksymalny czas trwania terapii biologicznej wynosi ■■■■■■■■■■, 24 tygodnie dla ETA i 48 tygodni dla UST. W związku z tym w analizie założono, że jeżeli u pacjenta nie nastąpiło przerwanie terapii do tego momentu (odpowiedniego dla danego leku), następuje zakończenie leczenia. Obowiązujące zapisy regulujące sposób postępowania w terapii INF nie określają maksymalnego czasu trwania terapii tym lekiem, dlatego w analizie podstawowej dla tej interwencji nie uwzględniono ograniczeń w rozważanym zakresie. W celu zweryfikowania wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania terapii INF na poziomie 96 tygodni (scenariusz 5a). Uwzględnione w analizie ograniczenie czasu trwania terapii INF przyjęto zgodnie z zapisami projektu programu lekowego przedstawionego w analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją preparatu Remsima (lek biopodobny dla infliksymabu) przedłożonego w AOTMiT w 2015 roku [54].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 5b) opracowano obliczenia przy braku uwzględnienia uwzględnionych ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej.

Zgodnie z zapisami proponowanego i obowiązującego PL, w przypadku kontynuacji terapii biologicznej po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie

monitorowanie terapii odbywa się w odstępach 12-tygodniowych. W związku z tym w analizie przyjęto, że pacjenci, którzy kontynuują terapię biologiczną, mogą ją przerwać w takich odstępach czasu. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz (scenariusz 6), w którym przerwanie zastosowanego leczenia biologicznego po stwierdzeniu uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów możliwe jest w każdym cyklu w modelu.

2.7.4. Czas trwania remisji

Dane dotyczące czasu trwania remisji raportowane za pomocą krzywych przeżycia odnaleziono w dwóch badaniach obserwacyjnych (Arcese 2010 [52], Barrera 2008 [55]) odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline.

Do badania Arcese 2010 włączono pacjentów z łuszczycą plackowatą z wartością współczynnika PASI ≥ 10 leczonych etanerceptem w okresie od września 2007 do czerwca 2008 oraz zarejestrowanych we włoskim rejestrze leczenia Psocare. Pacjenci przerywali leczenie w momencie osiągnięcia odpowiedzi PASI75 lub PASI50-75 przy jednoczesnym spadku PASI poniżej 10. Ponowne rozpoczęcie leczenia miało miejsce w przypadku wzrostu wartości współczynnika PASI powyżej 10. Łącznie w badaniu przeanalizowano dane 77 pacjentów. Czas obserwacji w badaniu wynosił przynajmniej 200 dni (na podstawie krzywej Kaplana – Meiera czasu dyskontynuacji leczenia).

W badaniu Barrera 2008 przeanalizowano dane od 66 hiszpańskich pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą (nie określono dokładnej definicji stopnia zaawansowania łuszczycy) rozpoczynających leczenie etanerceptem po zakończeniu leczenia systemowego. Po zakończeniu 24 tygodniowego cyklu leczenia, z powodu niskiej aktywności choroby rozumianej jako uzyskanie odpowiedzi PASI50, nastąpiło przerwanie leczenia u 38 pacjentów. Zgodnie z przyjętym w badaniu założeniem, remisja trwała do momentu wystąpienia wzrostu wartości PASI o 50% w stosunku do wartości uzyskanej w 24 tygodniu.

Definicja nawrotu choroby w opisanych powyżej badaniach nie jest zbieżna [REDACTED]. Niemniej jednak są to jedyne odnalezione badania, na podstawie których możliwe było oszacowanie czasu trwania remisji. W związku z tym, zdecydowano się na uwzględnienie wyników obu badań.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przedstawiających za pomocą krzywych przeżycia danych na temat czasu trwania remisji w przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu innego leku niż etanercept. Z tego względu przyjęto, że czas trwania remisji jest taki sam bez względu na zastosowany lek biologiczny. Przyjęcie tego założenia wydaje się właściwe, biorąc pod uwagę fakt, że w analizie podstawowej pacjenci uzyskujący remisję przerywają leczenie. W analizie ekonomicznej przyjęto, że czas trwania remisji ma rozkład Weibulla. W analizie podstawowej wyznaczono, na podstawie skumulowanych krzywych z badań obserwacyjnych Arcese 2010 i Barrera 2008, zgodnie z

metodą najmniejszych kwadratów wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla.

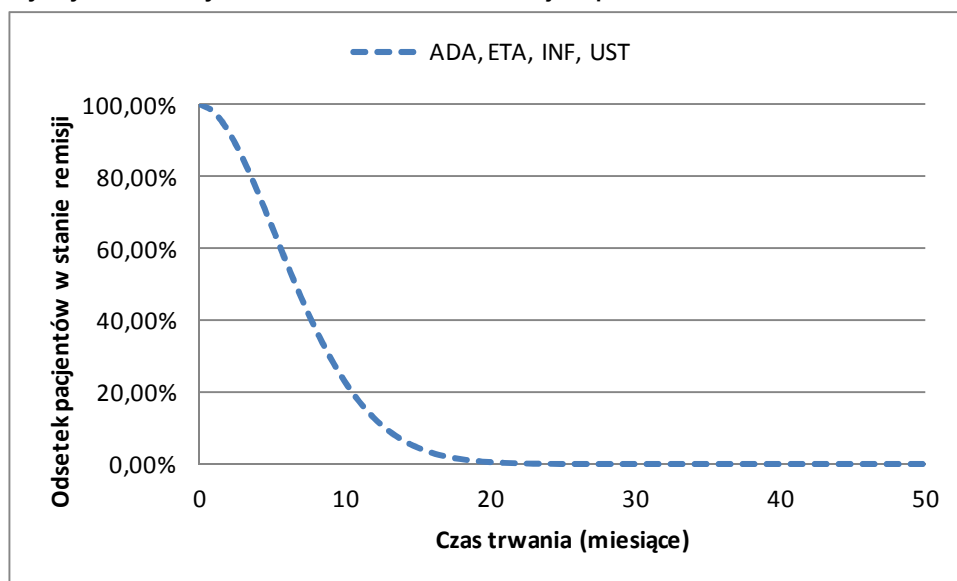
W poniższej tabeli (Tabela 12) znajdują się oszacowane wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładów Weibulla wyznaczające średni czas trwania remisji wykorzystane w analizie dla wszystkich leków, jak również wykresy przedstawiające uzyskane krzywe.

Należy podkreślić, że w przypadku scenariusza 7 analizy wrażliwości, w której założono kontynuację leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji, w obliczeniach nie jest uwzględniany czas trwania remisji (modelowanie tego czasu zawarte jest w czasie do utraty odpowiedzi).

Tabela 12.
Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania remisji po uzyskaniu remisji

Wariant	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
Analiza podstawowa	1,82	-3,81

Rysunek 1.
Wyestymowana krzywa Weibulla czasu trwania remisji na podstawie badań Arcese 2010 oraz Barrera 2008



2.8. Czas przeżycia

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą przeszukano bazę Medline przez PubMed. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.4).

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań, które raportowały śmiertelność w populacji docelowej niniejszej analizy oraz badań, na podstawie których możliwe byłoby

zróznicowanie śmiertelności w zależności od zastosowanego leku biologicznego. W analizie zdecydowano się zatem uwzględnić wzrost śmiertelności ogólnej populacji pacjentów z łuszczycą (bez rozróżnienia na stopień zaawansowania choroby) w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej określony w oparciu o dane z badań, które raportowały wartości stopy śmiertelności lub współczynników śmiertelności (MR, ang. *Mortality Rate*) lub na podstawie których wyznaczenie tych współczynników było możliwe.

Odnaleziono 7 publikacji dotyczących śmiertelności w populacji chorych na łuszczycę (Abuabara 2010 [56], Boffetta 2001 [57], Gelfand 2007 [58], Icen 2009 [59], Poikolainen 1999 [60], Stern 2011 [61], Salahadeen 2014 [62]) w których dane w rozważanym zakresie raportowano za pomocą stopy śmiertelności lub współczynnika śmiertelności lub w sposób umożliwiający wyznaczenie wartości tych parametrów.

W obliczeniach nie uwzględniono wyników badania Icen 2009 oraz badania Gelfand 2007. Pierwsze z badań zostało przeprowadzone w niewielkiej grupie osób skupionej na małym obszarze geograficznym. Z kolei badanie Gelfand 2007 zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i objęło pacjentów należących do bazy GPRD. W tej samej grupie osób przeprowadzone zostało badanie Abuabara 2010, które jest jednocześnie badaniem bardziej aktualnym.

W uwzględnionych pracach wartość współczynnika MR wahała się od 1,10 do 1,58 wskazując tym samym na wyższą śmiertelność w populacji osób z łuszczycą w stosunku do populacji ogólnej.

Dla współczynnika śmiertelności przyjęto rozkład log-normalny jako najlepiej odpowiadający ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach. Ze względu na konstrukcję rozkładu najlepiej określa on zmienną zdefiniowaną jako stosunek stóp śmiertelności.

W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawiono otrzymaną wartość MR wraz z wartościami z poszczególnych publikacji. Średni MR wyznaczono jako średnią wartości MR ważoną liczbą pacjentolat z poszczególnych badań. Dla oszacowanego średniego współczynnika MR wyznaczono wartość błędu standardowego (SE) równą średniemu odchyleniu standardowemu logarytmów naturalnych współczynników MR z poszczególnych badań.

Tabela 13.
Współczynniki śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą

Źródło	Liczebność badanej próby	MR	Liczba pacjentolat	SE
Abuabara 2010	3603	1,47 ^a	12 346	-
Boffetta 2001	1392	1,56	14 755 ^b	-
Poikolainen 1999	5687	1,58 ^a	77 576	-
Stern 2011	1376	1,10 ^a	4532	-
Salahadeen 2014	122 322	1,34 ^a	787 233	

Źródło	Liczebność badanej próby	MR	Liczba pacjentolat	SE
Średnia	-	1,37	-	0,15

a) wartość MR wyznaczona na podstawie danych z badania;
 b) wyznaczone na podstawie danych z badania dotyczących średniego okresu follow-up

Uzyskany współczynnik śmiertelności zastosowano do polskich tablic trwania życia w 2013 roku (najświeższe dostępne dane) raportowanych przez Główny Urząd Statystyczny [63]. Ze względu na definicję MR, tj. stosunek stopy śmiertelności w populacji pacjentów z ciężką łuszczycą do stopy śmiertelności w populacji osób bez łuszczycy, przyjęte podejście związane jest z nieznacznym zawyżeniem śmiertelności u pacjentów w populacji docelowej. Nie odnaleziono polskich danych dotyczących śmiertelności osób bez łuszczycy. Jednocześnie ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ciężką łuszczycą w populacji Polski (około 0,03% wśród osób dorosłych [12]) przyjęta metodyka naliczania śmiertelności w populacji docelowej nie będzie miała wpływu na wyniki analizy.

Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej zaprezentowano w pliku obliczeniowym analizy w zakładce *Life Table*.

2.9. Użyteczności stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline oraz bazy CEA Registry. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.2). Dodatkowo analizie poddano odnalezione analizy ekonomiczne (opis przeprowadzonego przeszukania wraz z diagramem wyboru badań przedstawiono w rozdz. 14.1) oraz przeprowadzono identyfikację badań pierwotnych na podstawie odnalezionych doniesień wtórnych. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 25 badań (opisanych w 29 publikacjach) dotyczących jakości życia lub użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z łuszczycą, które uwzględniono w analizie. W aneksie (rozdz. 14.2) przedstawiono charakterystykę badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w niniejszej analizie.

W ramach procesu selekcji danych poszukiwano informacji dotyczących preferencji zdrowotnych mierzonych metodą handlowania czasem (TTO, ang. *Time Trade-Off*) oraz metodą loterii (SG, ang. *Standard Gamble*). Odnaleziono 3 publikacje, w których opisano wyniki badań przeprowadzonych tymi metodami (Lundberg 1999 [64], Schiffner 2003 [65], Zug 1995 [66]). Sposób prezentacji wyników w wymienionych badaniach nie pozwolił na wyznaczenie użyteczności wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Z tego względu nie przeprowadzono analizy bazującej na danych dotyczących preferencji zdrowotnych.

W kolejnym kroku poszukiwano danych dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą skal generycznych (EQ-5D, SF-36) oraz skali specyficznej dla chorób dermatologicznych (DLQI, ang.

Dermatology Life Quality Index) jako szeroko stosowanej w analizach ekonomicznych dotyczących łuszczycy. Ze względu na strukturę modelu (stany zdrowia zdefiniowane są na podstawie wartości PASI oraz zmian tego wskaźnika) poszukiwano danych pozwalających na wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI. Odnaleziono 9 publikacji opisujących wartości EQ-5D lub SF-36 i PASI w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą (Dauden 2009 [67], Luger 2009 [68], Fernandez-Penas 2012 [69], Norlin 2012 [70], Revicki 2007 [71], Revicki 2008 [72], Schöffski 2007 [73], Shikiar 2006 [74], Weiss 2002 [75]). Trzy z nich (Norlin 2012, Revicki 2008, Shikiar 2006) pozwoliły na wyznaczenie zmiany odpowiednio SF-36 oraz EQ-5D w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI i zostały wykorzystane w dalszej analizie.

Zmiana użyteczności stanu zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI

W badaniu Norlin 2012 raportowano użyteczności stanów zdrowia w zależności od uzyskania odpowiedzi PASI75, podczas gdy w pozostałych badaniach uwzględniono też inne odpowiedzi PASI. W związku z tym badanie Norlin 2012 nie zostało uwzględnione w dalszych obliczeniach.

W badaniu Shikiar 2006 raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D, zaś w badaniu Revicki 2008 dane uzyskane dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 w zależności od odpowiedzi PASI. W celu zastosowania w modelu danych z badania Revicki 2008 konieczne byłoby wykorzystanie algorytmu mapującego wyniki poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 na łączny indeks użyteczności stanu zdrowia dla danej odpowiedzi PASI. Podejście takie jest związane z szeregiem ograniczeń i koniecznością przyjęcia pewnych założeń, dlatego w warunkach dostępności danych z badania Shikiar 2006 (niewymagających tego typu analizy) wyniki badania Revicki 2008 nie zostały uwzględnione w analizie.

W poniższej tabeli (Tabela 14) przedstawiono wartości zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI określone na podstawie badania Shikiar 2006. Ze względu na fakt, że w modelu nie wyróżniono odpowiedzi PASI25-50 i braku odpowiedzi PASI25 uwzględnionych w tym badaniu, dla braku odpowiedzi PASI50 w modelu zastosowano wartość średnią użyteczności dla odpowiedzi PASI25-50 i brak odpowiedzi PASI25 podanych w badaniu Shikiar 2006 ważone liczebnościami odpowiednich grup pacjentów. Uzyskane wartości zostały uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 14.
Zmiany użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Zmiana użyteczności	SD	N
Odpowiedź PASI75	0,25	0,30	66
Odpowiedź PASI50-75	0,20	0,21	21
Odpowiedź PASI25-50	0,10	0,24	22
Brak odpowiedzi PASI25	-0,01	0,26	31

Stan zdrowia	Zmiana użyteczności	SD	N
Brak odpowiedzi PASI50*	0,04	0,26	53

* Obliczenia własne przy uwzględnieniu liczebności grup

Na potrzeby wybranych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonych przeszukań skonstruowano modele, w których do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano ich zależności od wyników DLQI (Brazier 2009 [76], Carretero 2009 [77], Gospodarevskaya 2009 [78], Knight 2012 [79], Loveman 2007 [80], Sizto 2008 [81], Woolacott 2006 [82]). W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu tej samej metodyki wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia. W związku z tym poszukiwano badań, w których przedstawiono zależności wyników uzyskanych w skalach PASI i DLQI oraz zależności wyniku DLQI i użyteczności stanów zdrowia. Odnaleziono 13 badań (Ellis 2003 [83], Feldman 2004 [84], Fernandez-Penas 2012 [69], Finlay 2003 [85], Krenzer 2011 [86], Lebwohl 2010 [87], Mattei 2013 [88], Poulin 2014 [89], Revicki 2008 [72], Schöffski 2007 [73], Shikhar 2006 [74], Tadros 2011 [90], Touw 2001 [91]). W celu wyznaczenia zależności wyników PASI i DLQI skorzystano z danych z badania Revicki 2008, charakteryzującego się największą liczebnością badanej grupy pacjentów oraz jednym z największych zestawów rozważanych odpowiedzi PASI, co umożliwiło wyznaczenie zmian wartości DLQI dla wszystkich rodzajów odpowiedzi PASI uwzględnionych w niniejszej analizie (PASI90, PASI75-90, PASI50-75, brak PASI50). Jednocześnie warto zaznaczyć, że wyniki badania Revicki 2008 oraz wyniki pozostałych badań w rozważanym zakresie były zbieżne.

Poniżej przedstawiono zależność uzyskanej odpowiedzi w skali PASI i wyniku DLQI zastosowaną w analizie wrażliwości. Ze względu na fakt, że w modelu nie wyróżniono odpowiedzi PASI25-50 i braku odpowiedzi PASI25 oraz odpowiedzi PASI100 i PASI90-100 uwzględnionych w tym badaniu, dla braku odpowiedzi PASI50 w modelu zastosowano wartość średnią użyteczności dla odpowiedzi PASI25-50 i brak odpowiedzi PASI25, a dla PASI90 w modelu zastosowano wartość średnią użyteczności dla odpowiedzi PASI90-100 i odpowiedzi PASI100 ważone liczebnościami odpowiednich grup pacjentów. Uzyskane wartości zostały uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 15.
Zależność odpowiedzi w skali PASI i wyniku DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 8)

Stan zdrowia	Zmiana DLQI	SD	N
Odpowiedź PASI100	-10,2	5,7	192
Odpowiedź PASI90-100	-10,7	6,1	255
Odpowiedź PASI90*	-10,5	5,9	447
Odpowiedź PASI75-90	-8,5	6,3	288
Odpowiedź PASI50-75	-6,1	5,5	170
Odpowiedź PASI25-50	-3,5	5,5	137
Brak odpowiedzi PASI25	-0,5	4,8	332
Brak odpowiedzi PASI50*	-1,4	5,2	469

* obliczenia własne przy uwzględnieniu liczebności grup

W kolejnym kroku wyodrębniono publikacje dotyczące zależności DLQI i EQ-5D. Ze względu na rodzaj raportowanych danych skupiono się na publikacjach, w których podano zależność liniową EQ-5D od DLQI (model York [76, 82], model Wyeth [82, 92], Norlin 2012 [93]). Z analizy wykluczono wyniki badań, w których wartości współczynników regresji liniowej opisującej analizowaną zależność raportowano z dokładnością mniejszą niż 4 miejsca po przecinku (z uwagi na zbyt małą dokładność wyniku). Poniżej zaprezentowano dane dotyczące omawianej zależności wraz z wartościami uśrednionymi zastosowanymi w obliczeniach analizy wrażliwości.

Tabela 16.
Zależność liniowa EQ-5D i DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 8)

Źródło	Współczynnik kierunkowy	Wyraz wolny
Model York	-0,016199	0,855424
Model Wyeth	-0,0248	0,956
Norlin 2012	-0,0196	0,8777
Wartości średnie	-0,0202	0,8964

Podane w tabeli średnie wartości współczynników regresji liniowej dla wyniku DLQI i EQ-5D zostały następnie skomplikowane z wartościami zmiany wyniku DLQI przypisanymi do poszczególnych odpowiedzi w skali PASI (patrz Tabela 15) w celu wyznaczenia zmiany użyteczności stanu zdrowia w modelu dla tych odpowiedzi. Uzyskane wartości przedstawiono w Tabeli 17.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie wraz z finalnymi wartościami użyteczności stanów zdrowia uwzględnionymi w modelu.

Tabela 17.
Zmiana użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie

Stan zdrowia	Zmiana użyteczności	SE
Analiza podstawowa		
PASI90-100	0,04	0,04
PASI75-90	0,20	0,05
PASI50-75	0,25	0,04
PASI<50	0,25	0,04
Analiza wrażliwości (scenariusz 8)		
PASI90-100	0,03	-
PASI75-90	0,12	-
PASI50-75	0,17	-
PASI<50	0,21	-

W ostatnim kroku analizy danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ustalono bazowe wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej (tj. w momencie rozpoczęcia symulacji w modelu). Ze względu na rodzaj danych uwzględnionych w analizie w zakresie zmian użyteczności stanów zdrowia w kolejnych cyklach w modelu, do oszacowania użyteczności bazowej poszukiwano danych dotyczących wartości współczynnika EQ-5D (analiza podstawowa) oraz wartości współczynnika DLQI (scenariusz 8).

Bazowa użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej

Dane dotyczące bazowych wartości użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z ciężką łuszczycą odnaleziono w 8 publikacjach (Shikier 2007 [94], Shikier 2006 [74], Revicki 2008 [72], Dauden 2009 [67], Lambert 2012 [95], Luger 2009 [68], Spandonaro 2014 [96], Vender 2012 [97]).

W pracy Revicki 2008 wyniki kwestionariusza EQ-5D zaprezentowano z dokładnością do miejsc dziesiętnych. Taki sposób prezentacji wyników uznano za niewystarczająco precyzyjny na potrzeby przeprowadzonych oszacowań.

W badaniach Dauden 2009 i Luger 2009 opisano wyniki tego samego badania klinicznego. Do badania włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą rozumianą jako BSA \geq [] i PGA > 2 (skala nasilenia objawów choroby, ang. *Physician Global Assessment*). Poziom zaawansowania choroby wyrażony w skali PGA zastosowano także w badaniach Lambert 2012 i Vender 2012. Skala PGA nie jest stosowana do oceny zaawansowania choroby w ramach obowiązującego, ani proponowanego programu leczenia łuszczycy plackowatej. W związku z tym stopień zaawansowania choroby w tych badaniach może być odmienny od tego w populacji docelowej analizy. W związku z powyższym w obliczeniach nie uwzględniono danych z przytoczonych badań.

Badania Shikiar 2006 i Shikiar 2007 zostały przeprowadzone w tej samej grupie pacjentów. W obydwu badaniach wyznaczono bazowe wartości użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D, przy czym sposób prezentacji danych był różny. W badaniu Shikiar 2006 podano wartość średnią oraz odchylenie standardowe dla całej badanej grupy, z kolei w pracy Shikiar 2007 nie podano wartości odchylenia standardowych, zaś bazowe wartości EQ-5D przedstawiono w rozbiu na 3 grupy pacjentów (z uwzględnionych w badaniu ramion: placebo, adalimumab podawany w dawce 40 mg co 2 tygodnie, adalimumab podawany w dawce 40 mg co tydzień). W analizie wykorzystano dane zaprezentowane w publikacji Shikiar 2006.

Do badania Shikiar 2006 włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą, u których stwierdzono wartość współczynnika BSA ≥ 5 . Jednocześnie średnie bazowe wartości PASI i DLQI raportowane w badaniu są wyższe od 10. W badaniu Spandonaro 2014 oceniano jakość życia u pacjentów z ciężką łuszczycą, a średnia bazowa wartość PASI w badaniu wyniosła 21. Wyniki obu badań uznano za reprezentatywne dla ocenianej populacji pacjentów. Wartość bazowej użyteczności w populacji docelowej w analizie wyznaczono jest średnią z wartości z obydwu badań ważoną liczebnościami pacjentów. (Tabela 18).

Tabela 18.
Bazowa użyteczność stanu zdrowia w populacji docelowej – analiza podstawowa

Badanie	N	EQ-5D	SD
Shikiar 2006	147	0,66	0,28
Spandonaro 2014	178	0,58	-
Średnia	-	0,62	0,03

Wartość bazowego poziomu DLQI w populacji docelowej określono na potrzeby analizy wrażliwości na podstawie wyników przeszukania bazy Medline przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet. W ramach analizy BIA odnaleziono jedną publikację (Palotai 2010 [98]), w której przedstawiono średnie wartości BSA, DLQI i PASI w populacji pacjentów z łuszczycą oraz korelacje między tymi parametrami. [REDACTED]

[REDACTED] Obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że wektor wartości tych parametrów ma rozkład trójwymiarowy normalny (parametry rozkładu określono na podstawie wyników badania Palotai 2010, zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie BIA).

W celu wyznaczenia średniej wartości DLQI w populacji docelowej analizy przeprowadzono symulacje, w których losowano wartości wektora (BSA, DLQI, PASI) zgodnie z założonym rozkładem. Losowanie kontynuowano do momentu uzyskania próbki miliona realizacji wektora, odpowiadających pacjentom z populacji docelowej, tj. w których wszystkie trzy wartości wektora są powyżej 10. Następnie na podstawie odpowiedniej wartości z wygenerowanej próbki obliczono średnią wartość

DLQI. Bazowa użyteczność stanu zdrowia w populacji docelowej w analizie wrażliwości została wyznaczona na podstawie uzyskanej wartości średniej DLQI oraz przyjętej we wcześniejszych obliczeniach liniowej zależności wyników DLQI i EQ-5D (patrz Tabela 16). Poniżej przedstawiono uwzględnione w obliczeniach dane wraz z wartością bazowej użyteczności stanu zdrowia w populacji docelowej przyjętą w analizie wrażliwości (scenariusz 8).

Tabela 19.
Bazowa użyteczność stanu zdrowia w populacji docelowej - scenariusz 8 analizy wrażliwości

	Parametr	Wartość (SD)
Parametry rozkładu trójwymiarowego normalnego	BSA	28,7 (21,5)
	PASI	15,0 (11,8)
	DLQI	11,4 (7,0)
	Współczynnik korelacji BSA do PASI	0,83
	Współczynnik korelacji BSA do DLQI	0,40
	Współczynnik korelacji PASI do DLQI	0,39
Średnie DLQI na podstawie wygenerowanej próbki		16,46
Bazowa wartość EQ-5D w populacji docelowej		0,56

2.10. Koszty leczenia

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki biologiczne,
- podanie leków biologicznych,
- diagnostyka (kwalifikacja do leczenia),
- monitorowanie terapii biologicznej,
- terapia wspomagająca.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem biologicznym. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych interwencji opracowana na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [2] nie wykazała różnic w profilu bezpieczeństwa między adalimumabem a etanerceptem i ustekinumabem oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu z infliksymabem. W związku z tym w analizie przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej nie jest różnicujący i jako taki został w analizie pominięty.

Uwzględnione w analizie koszty należą do bezpośrednich kosztów medycznych. Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę (płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w

przypadku współpłacenia za leki) uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich, a także kosztów bezpośrednich niemedycznych.

2.10.1. Leki biologiczne

Adalimumab

Koszt adalimumabu uzyskano od Zamawiającego. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

Pozostałe leki biologiczne

Ceny preparatów zawierających etanercept i ustekinumab ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 marca 2015 roku [13]. Ceny te są także zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia opublikowanym w dniu 23 kwietnia 2015 roku, który wejdzie w życie 1 maja 2015 roku [99]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Ceny etanerceptu i ustekinumabu uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
	5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	3996,00	4195,80	4195,80
	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3996,00	4195,80	4195,80
Etanercept	5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1998,00	2097,90	2097,90
	5909990880881	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	799,20	839,16	839,16
Ustekinumab	5909997077505	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	13932,00	14628,60	14628,60

Dodatkowo w analizie określono koszty obu leków zgodne z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych tych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii w 2014 roku [100].

W ramach analizy wyznaczono średnie koszty za 1 mg wymienionych leków wykorzystując ceny urzędowe refundowanych preparatów (analiza podstawowa) i ich koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ (scenariusz 9) oraz dane sprzedażowe NFZ za 2014 rok. Uwzględnione w analizie koszty 1 mg etanerceptu i ustekinumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Koszty 1 mg etanerceptu i ustekinumabu uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Średni koszt 1 mg na podstawie obwieszczenia aktualnego na dzień 1 marca 2015 roku	Średni koszt 1 mg na podstawie aktualnego komunikatu DGL (scenariusz 9)
Etanercept	20,99 zł	19,30 zł
Ustekinumab	325,08 zł	252,02 zł

Z uwagi na sposób finansowania infliksymabu (w ramach leczenia szpitalnego) koszt 1 mg tego leku został wyznaczony na podstawie odnalezionych ogłoszeń o zamówieniach publicznych dotyczących analizowanej substancji czynnej. W poniższej tabeli (Tabela 24) zestawiono informacje z odnalezionych ogłoszeń.

Tabela 24.
Dane dotyczące ceny infliksymabu uzyskane z zamówień publicznych

Zamawiający (data przetargu)	Jednostka zamówienia	Liczba jedn.	Koszt zamówienia	Koszt 1 mg	Źródło
Szpital Wojewódzki w Opolu (24.02.2015)		500	617 997,60 zł	12,36 zł	[101]
Samodzielny Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Piotrkowie Trybunalskim (23.01.2015)	Ampułko-strzykawka o zawartości: 100 mg leku	44	53 948,40 zł	12,26 zł	[102]
Szpital Bielański w Warszawie (13.02.2015)		90	111 537,00 zł	12,39 zł	[103]
Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie (20.02.2015)		30	36 359,92 zł	12,12 zł	[104]
Szpital Miejski Murcki w Katowicach (11.06.2014)		32	39 128,83 zł	12,23 zł	[105]

W celu wyznaczenia kosztu jednostki infliksymabu na podstawie odnalezionych ogłoszeń o zamówieniach dotyczących dostawy tego leku wyodrębniono wielkość zamówienia oraz cenę wybranej oferty. Koszt 1 mg infliksymabu w analizie wyznaczono jako średnią z cen 1 mg tego leku uzyskanych z poszczególnych ogłoszeń ważoną wielkością tych zamówień.

W ostatnim czasie w agencji AOTMiT ocenie poddano wniosek o objęcie refundacją w ramach programu lekowego preparatu Remsima (zawierającego biopodobny infliksymab) stosowanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej [106]. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT nie przychyliłi się do przedłożonego wniosku. W przypadku wprowadzenia finansowania infliksymabu w rozważanym wskazaniu w ramach programu lekowego najpewniej jego cena ustalona byłaby na poziomie aktualnej wyceny leku w pozostałych programach lekowych uwzględniających jego stosowanie.

Z tego względu w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne koszty infliksymabu wyznaczone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 marca 2015 roku [13] (uwzględniona wycena INF jest zgodna z

obwieszczeniem Ministra Zdrowia opublikowanym 23 kwietnia 2015 roku, który wejdzie w życie 1 maja 2015 roku, scenariusz 10a) oraz odpowiedniego komunikatu DGL NFZ (scenariusz 8b). Należy podkreślić, że aktualnie infliksymab nie jest refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu łuszczycy plackowatej a cena przedstawiona w obwieszczeniu dotyczy finansowania infliksymabu w innych wskazaniach (m.in. łuszczycowym zapaleniu stawów o przebiegu agresywnym oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów).

Poniżej (Tabela 25) zestawiono koszty infliksymabu uwzględnione w opracowanej analizie.

Tabela 25.
Koszt 1 mg infliksymabu uwzględniony w analizie

Wariant analizy	Cena z 1 mg
Analiza podstawowa (na podstawie ogłoszeń o zamówieniach publicznych)	12,34 zł
Scenariusz 10a (na podstawie DGL)	14,05 zł
Scenariusz 10b (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem)	15,08 zł

2.10.2. Koszty podania leków

Zgodnie z treścią odpowiednich ChPL w przypadku adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu [3, 5, 7] podanie leku następuje w trybie ambulatoryjnym (kod procedury: 5.08.07.0000004), natomiast w przypadku infliksymabu każdorazowo wymagana jest hospitalizacja pacjenta (kod procedury: 5.52.01.0001490). Wycenę związaną z podaniem leku w trybie ambulatoryjnym w ramach programu lekowego określono na podstawie Zarządzenia 14/2015/DGL z dnia 11 marca 2015 roku [107], zaś wycenę hospitalizacji związanej z podaniem infliksymabu w ramach leczenia szpitalnego określono na podstawie Zarządzenia 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 roku [15].

Tabela 26.
Koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ (cena 1 punktu = 52 zł)	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104 zł
5.52.01.0001490	Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	2	104 zł

2.10.3. Koszty monitorowania terapii

Koszty związane z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi w ramach programu lekowego uzyskano na podstawie Zarządzenia 14/2015/DGL z dnia 11 marca 2015 roku [107]. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Koszty monitorowania terapii

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ (cena 1 punktu = 52 zł)	Koszt świadczenia
5.08.08.0000054	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ryczałt roczny)	14,4	748,80 zł

W niniejszej analizie koszt monitorowania terapii naliczono tylko w przypadku leków biologicznych finansowanych w ramach programu lekowego (adalimumab, etanercept i ustekinumab). W przypadku infliksymabu, który stosowany jest w ramach leczenia szpitalnego, założono, że koszt monitorowania terapii jest wliczony w koszt podania leku.

2.10.4. Koszty kwalifikacji do terapii

W analizie założono, że każdorazowo w momencie włączenia pacjenta do programu leczenia łuszczycy plackowatej (po raz pierwszy oraz w wyniku ponownej kwalifikacji po nawrocie choroby) naliczany jest koszt kwalifikacji do programu. Koszt ten uzyskano na podstawie Zarządzenia 14/2015/DGL z dnia 11 marca 2015 roku [107].

Tabela 28.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Kod NFZ / Źródło	Nazwa procedury	Punkty NFZ (cena 1 punktu = 52zł)	Koszt świadczenia
5.08.07.0000011	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	6,25	325,00 zł

W niniejszej analizie koszt kwalifikacji do terapii naliczono tylko w przypadku leków biologicznych finansowanych w ramach programu lekowego (adalimumab, etanercept i ustekinumab). W przypadku infliksymabu, który stosowany jest w ramach leczenia szpitalnego, założono, że koszt kwalifikacji do terapii jest wliczony w koszt podania leku.

2.10.5. Koszty terapii wspomagającej

Z uwagi na brak ścisłych wytycznych dotyczących standardowego sposobu postępowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą po zakończeniu leczenia biologicznego z powodu braku / utraty odpowiedzi na leczenie, przyjęto, że pacjent po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych przechodzi na terapię metotreksatem. Lek ten jest najtańszym oraz jednym z najczęściej stosowanych leków systemowych w terapii łuszczycy plackowatej w Polsce [108]. Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej byłyby pełniejsze, gdyby uwzględniono w niej możliwość podjęcia terapii innym niż metotreksat lekiem modyfikującym przebieg choroby lub fototerapii, jednak można oczekiwać, że stosowane w praktyce schematy leczenia są indywidualnie dobierane do konkretnego przypadku, a przez to ich koszty i efekty zastosowania są trudne do określenia. Dodatkowo można przypuszczać, że uwzględnienie innych niż metotreksat metod terapeutycznych, nie wpłynie na wyniki jakościowe analizy.

Wielkość dawki metotreksatu została przyjęta w analizie zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD, ang. *Defined Daily Dose*) określoną dla tego leku. Zgodnie z danymi WHO [109] dawka dobowa metotreksatu wynosi 2,5 mg.

Tabela 29.
Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
Metotreksat	dawka jednorazowa	2,5 mg
	częstość podania	raz na dzień
	droga podania	doustnie

Koszt 1 DDD leku określono jako średnią ważoną kosztów 1 DDD substancji czynnej określonych dla preparatów zawierających metotreksat w formie doustnej refundowanych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Ceny poszczególnych preparatów określono w analizie zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień 1 marca 2015 r. [13] Ceny te są także zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia opublikowanym w dniu 23 kwietnia 2015 roku, który wejdzie w życie 1 maja 2015 roku [99]. Wagi poszczególnych preparatów określono na podstawie aktualnego komunikatu DGL NFZ.

Koszt metotreksatu jest jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 zł) i nie ma wpływu na wydatki inkrementalne analizy (ich procentowa zmiana przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego wynosi około 0,07%). Z tego względu przyjęto, że jest to koszt pomijalny i jako główne wyniki w dokumencie przedstawiono te uzyskane przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. W aneksie (rozdz.14.7)

przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu całkowitego kosztu płatnika i pacjentów za metotreksat (tj. z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt 1 DDD metotreksatu uwzględniony w analizie.

Tabela 30.
Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki leku (NFZ)	Koszt jednostki leku (pacjent)
Metotreksat	1 DDD	0,11 zł	0,11 zł

Analogicznie jak w przypadku leków biologicznych, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu kosztu 1 DDD metotreksatu określonego na podstawie aktualnego komunikatu DGL NFZ informującego o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych preparatów zawierających metotreksat w w formie doustnej 2014 roku [100].

Zgodnie z przyjętą w analizie formą podania metotreksatu (doustnie), w obliczeniach nie naliczano kosztu podania tego leku.

W analizie uwzględniono koszt monitorowania terapii wspomagającej jako równy obowiązującej stawce kapitałowej określonej przez NFZ dla świadczeń lekarza POZ [110]. Koszty procedury są naliczane na zasadach ryczałtu rocznego. Terapia metotreksatem nie wymaga specjalistycznych badań diagnostycznych, z tego względu najpewniej generowane w związku z jej prowadzeniem koszty są nieznaczące. Omawiana kategoria kosztowa została uwzględniona w analizie w celu prezentacji możliwie najpełniejszego obrazu kosztów związanych z leczeniem biologicznym, stanowi ona jednakże znikomą część kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów z łuszczycą plackowatą, stosujących leki biologiczne.

Tabela 31.
Koszty monitorowania terapii wspomagającej

Procedura	Stawka kapitałowa dla świadczenia lekarza POZ
Świadczenia lekarza POZ	140,04 zł

2.11. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra

Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [111, 112].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 11a),
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 11b),
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (scenariusz 11c).

2.12. Korekta połowy cyklu

Ze względu na krótką długość cyklu przyjętą w modelu (4 tygodnie) w obliczeniach nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.13. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. [113]

Dodatkowo w analizie przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.14. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

2.14.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, współczynniki kosztów-żyteczności (CUR), inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-efektywności na zyskane lata życia (ICER/LY) oraz ceny progowe oparte na współczynnikach ICUR i CUR. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Na wykresie zaznaczono również wynik analizy deterministycznej (trójkąt), prostą obrazującą próg opłacalności (119 577 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu), elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze można je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (przyjęte wartości parametrów wraz ze sposobem ich doboru przedstawiono w rozdz. 2):

- dla parametrów służących do wyznaczenia charakterystyki wejściowej populacji (masa ciała, wiek pacjentów) oraz dla parametrów krzywych opisujących czas do wystąpienia zdarzenia przyjęto rozkład normalny; rozkład ten najlepiej aproksymuje wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej [114],
- dla prawdopodobieństwa odpowiedzi w przypadku braku leczenia przyjęto rozkład Dirichleta z uwagi na wzajemny związek poszczególnych odpowiedzi w skali PASI;
- dla proporcji (odpowiedzi: PASI50, PASI75, PASI90 prawdopodobieństwo kontynuacji terapii biologicznej, odsetek kobiet) oraz parametrów służących do obliczania użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla współczynników ilorazu szans (OR) oraz współczynnika śmiertelności (MR) przyjęto rozkład log-normalny; rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia (uzyskania odpowiedzi na wdrożoną terapię) w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej [115].

Zestawienie wszystkich parametrów i rozkładów im przypisanych wykorzystanych w PSA przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.9).

2.14.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- dawkowanie leków biologicznych,
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej,
- efektywność ustekinumabu,
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- maksymalny czas trwania terapii ocenianymi lekami,
- moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- koszt etanerceptu i ustekinumabu,
- koszt infliksymabu,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.

3. CHARAKTERYSTYKA MODELU

3.1. Założenia

Metodyka

- Przebieg terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 4 tygodnie.
- W analizie uwzględniono 10-letni horyzont czasowy.
- Populację docelową stanowią dorośli (w wieku 18 lat i powyżej) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi [REDACTED]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.
- Dawkowanie leków biologicznych ustalone zostało na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL, opisu świadczeń szpitalnych w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz odpowiednich ChPL [3, 5, 7].
- Schemat postępowania terapeutycznego został określony na podstawie zapisów obowiązującego oraz proponowanego PL:
 - Pacjenci rozpoczynają terapię z zastosowaniem jednego z leków biologicznych po uprzednio przeprowadzonej procedurze kwalifikacji do programu.
 - Terapia biologiczna jest kontynuowana do momentu oceny jej efektywności – po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki leku dla ADA, 12 tygodniach dla ETA, 12 tygodniach dla INF oraz 28 i 40 tygodniach dla UST. W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie bądź niskiej aktywności choroby lub remisji terapia biologiczna jest przerywana. Terapia jest przerywana również w przypadku utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie (braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w kolejnych momentach jej oceny w przypadku ADA i UST) u pacjentów, u których uprzednio stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie. W pozostałych przypadkach leczenie jest kontynuowane.
 - W analizie przyjęto, że odpowiedź na leczenie biologiczne definiowana jest jako zmniejszenie wyjściowej wartości PASI o co najmniej 75% (uzyskanie PASI75). Uzyskanie odpowiedzi na leczenie w momencie oceny efektywności terapii uprawnia do kontynuacji stosowanej dotychczas terapii.
 - W analizie przyjęto, że stan niskiej aktywności choroby lub remisji, definiowana jest jako zmniejszenie wyjściowej wartości PASI o co najmniej 90% (uzyskanie PASI90).

- Po wystąpieniu remisji lub niskiej aktywności choroby, u pacjentów może wystąpić nawrót choroby i w konsekwencji ponowne zastosowanie terapii lekiem, którego stosowanie wywołało remisję. Wystąpienie nawrotu choroby modelowane jest za pomocą krzywej czasu trwania remisji choroby.
- W przypadku pacjentów z remisją, u których nastąpił nawrót choroby założono podjęcie kolejnego kursu terapii lekiem biologicznym, w wyniku stosowania którego wystąpiła remisja choroby. Wznowienie terapii następuje bezpośrednio po stwierdzeniu nawrotu choroby (w kolejnym cyklu).
- W przypadku kontynuacji leczenia po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie długość czasu do przerwania terapii modelowana jest za pomocą krzywej czasu trwania terapii biologicznej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, terapia biologiczna trwa nie dłużej niż ██████ w przypadku ADA, 24 tygodnie w przypadku ETA i 48 tygodni w przypadku UST. W analizie podstawowej nie uwzględniono ograniczeń na czas trwania terapii INF.
- W przypadku przerwania u pacjenta terapii biologicznej z powodu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie w analizie założono podjęcie terapii wspomagającej (za pomocą metotreksatu).
- W analizie założono, że w przypadku zakończenia terapii biologicznej z powodu wejścia w stan niskiej aktywności choroby lub remisji nie jest stosowane żadne leczenie.
- Na potrzeby analizy przyjęto, że próg opłacalności wynosi 3 x PKB *per capita*, tj. 119 577 zł.

Charakterystyka populacji

- Kohorta pacjentów definiowana jest za pomocą masy ciała, wieku i płci.
- Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie charakterystyk populacji pacjentów z badań klinicznych zgromadzonych w ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [2].

Efektywność terapii biologicznej

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych interwencji w leczeniu łuszczycy plackowatej wyznaczono na podstawie danych z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [2].
- Parametrami określającymi skuteczność leków biologicznych w terapii łuszczycy plackowatej uwzględnionymi w analizie ekonomicznej są odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi w skali PASI (PASI50, PASI75 i PASI90).
- Naturalny przebieg choroby modelowano za pomocą danych dotyczących zmian w skali PASI w grupach referencyjnych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Założono jednakową skuteczność braku leczenia niezależnie od momentu jej oceny.
- Wartości parametrów efektywności dla ADA, ETA, INF i UST w 4., 8., 12., a dla ADA również w 16. tygodniu terapii wyznaczono z wykorzystaniem wartości ilorazu szans określonych na podstawie zgromadzonych badań klinicznych względem braku leczenia.

- Wartości parametrów efektywności dla UST w 28. tygodniu leczenia, odpowiadającym momentowi pierwszej oceny efektywności terapii tym lekiem, wyznaczono z wykorzystaniem prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi w skali PASI na podstawie badań klinicznych dla UST zgromadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej.
- W analizie czas do utraty odpowiedzi modelowano na podstawie krzywych czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi określonych zgodnie z wynikami badań obserwacyjnych.
- W randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [2] nie odnaleziono danych na temat czasu trwania remisji choroby u pacjentów, u których przerwano leczenie biologiczne. W analizie skorzystano z danych z odnalezionych w tym zakresie badań obserwacyjnych.

Użyteczności

- Użyteczności stanów zdrowia modelowane są w analizie na podstawie wartości odpowiedzi PASI w każdym cyklu modelu, przy uwzględnieniu następujących zakresów: PASI90-100, PASI75-90, PASI50-75, PASI<50.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej.
- W analizie podstawowej wskaźniki użyteczności ustalono na podstawie wyników badania Shikiar 2006 [74] dotyczącego zależności zmiany wyniku EQ-5D od uzyskanej odpowiedzi PASI.
- W analizie wrażliwości wskaźniki użyteczności ustalono na podstawie wyników badania Revicki 2008 [72], w którym podano zależność zmiany wyniku DLQI od uzyskanej odpowiedzi PASI oraz badań York [76, 82], Wyeth [82, 92] i Norlin 2012 [93], w których określono modele liniowej zależności wyników EQ-5D i DLQI.
- Bazową użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej w analizie podstawowej określono na podstawie wyników badań Shikiar 2006 [74] i Spandonaro 2014 [96], zaś w analizie wrażliwości na podstawie średniej wartości DLQI w populacji docelowej wyznaczonej w oparciu o wyniki badania Palotai 2010 [98] przekształconej za pomocą modelu liniowego na wynik EQ-5D ([76, 82, 92, 93]).

Koszty

- W analizie uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

- Koszty etanerceptu i ustekinumabu określono na podstawie odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 marca 2015 r. [13]. Uwzględniona wycena tych leków jest także zgodna z obwieszczeniem Ministra Zdrowia opublikowanym w dniu 23 kwietnia 2015 roku, który wejdzie w życie 1 maja 2015 roku. Koszt infliksymabu wyznaczono na

podstawie odnalezionych ogłoszeń o zamówieniach publicznych dotyczących tej substancji czynnej.

- Koszt metotreksatu naliczono w analizie zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD) dla tego leku, w schemacie podania w dawce 1 DDD/dzień. Roczny koszt monitorowania terapii wspomagającej przyjęto jako równy stawce kapitałowej określonej dla świadczeń lekarza POZ [116].
- Koszty procedur medycznych wykonywanych w ramach programów lekowych i leczenia szpitalnego przyjęto zgodnie z ich aktualną wyceną [15, 107]. W przypadku infliksymabu, który stosowany jest w ramach leczenia szpitalnego, założono, że koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii jest wliczony w koszt podania leku.
- Zgodnie z wytycznymi AOTM [117], dyskontowanie kosztów w modelu ustalono na poziomie 5% w skali rocznej, zaś efektów klinicznych na poziomie 3,5% w skali rocznej. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo 0% stopę dyskontową dla kosztów i efektów klinicznych, 5% stopę dyskontową dla kosztów i 0% dla efektów klinicznych oraz 5% stopę dyskontową dla kosztów i efektów klinicznych.

3.2. Struktura modelu

Opracowany model Markowa jest modelem kohortowym, w którym nie wyróżnia się poszczególnych pacjentów, tylko symuluje się zachowanie kohorty jako całości. Założona długość cyklu wynosi 4 tygodnie.

W modelu wyodrębniono 4 stany zdrowia:

- aktywne leczenie biologiczne,
- brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne,
- niska aktywność choroby lub remisja,
- zgon.

Początkowo wszyscy pacjenci przypisani są do stanu *Active treatment*, w którym stosowana jest terapia biologiczna z zastosowaniem jednej z analizowanych interwencji (ADA, ETA, INF, UST). W kolejnych cyklach kohorta pacjentów rozdzielana jest zgodnie z zasadami przejść w modelu, przy uwzględnieniu prawdopodobieństw zajścia poszczególnych zdarzeń dla analizowanych interwencji i stanów zdrowia.

Wszyscy pacjenci odbywają pierwszy kurs terapii biologicznej, trwający do momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie odbywanej w zależności od zastosowanej interwencji po: 16 tygodniach od podania pierwszej dawki leku (tj. w 4. cyklu w modelu) dla adalimumabu, 12 tygodniach (tj. w 3. cyklu w modelu) dla etanerceptu, 12 tygodniach (tj. w 3. cyklu w modelu) dla infliksymabu oraz 28 tygodniach (tj. w 7. cyklu w modelu) dla ustekinumabu. W wyniku podjętego leczenia pacjenci mogą uzyskać odpowiedź na leczenie, leczenie może okazać się nieskuteczne (brak odpowiedzi na

leczenie), bądź też mogą wejść w stan niskiej aktywności choroby lub remisji, przy czym dwa ostatnie zdarzenia skutkują przerwaniem dotychczasowej terapii (z wyjątkiem scenariusza analizy wrażliwości, w którym terapii nie jest przerywana w przypadku osiągnięcia remisji).

W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie pacjent kontynuuje terapię biologiczną, co wiąże się z pozostaniem w stanie *Active treatment* aż do momentu utraty odpowiedzi na leczenie bądź osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii wynoszącego odpowiednio dla adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu [redacted], 24 tygodnie i 48 tygodni. W analizie podstawowej nie uwzględniono ograniczenia czasu terapii infliksymabem. Utrata odpowiedzi na leczenie jest modelowana za pomocą odsetka pacjentów przerywających terapię biologiczną. Zgodnie z zapisami obowiązującego PL (dla etanerceptu i ustekinumabu) [13] oraz projektu PL dla adalimumabu, utrata odpowiedzi na leczenie może zostać stwierdzona jedynie w wyniku przeprowadzenia odpowiednich testów diagnostycznych. Monitorowanie terapii lekami biologicznymi w łuszczycy odbywa się - w razie kontynuacji zastosowanej terapii - w odstępach 12-tygodniowych (tzn. co 3 cykle w modelu). Wobec tego w analizie przyjęto, że pacjenci, którzy kontynuują terapię biologiczną, mogą przejść do innego stanu w modelu (tj. utracić odpowiedź na zastosowane leczenie biologiczne) w co trzecim cyklu, licząc od momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz (scenariusz 6), w którym przerwanie zastosowanego leczenia biologicznego po stwierdzeniu uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów możliwe jest w każdym cyklu w modelu.

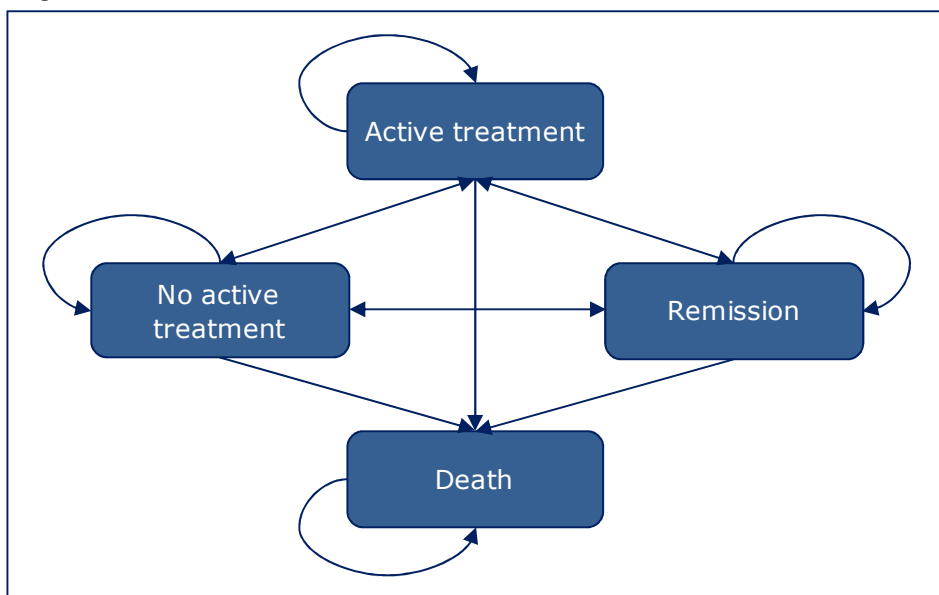
W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (w momencie pierwszej oceny efektywności terapii) bądź jej utraty (w późniejszych cyklach w modelu) pacjent przerywa stosowane dotychczas leczenie biologiczne i przechodzi do stanu *No treatment*, w którym pozostaje do końca życia (brak możliwości podjęcia dalszego leczenia biologicznego). W analizie przyjęto, że pacjenci w stanie *No treatment* stosują leczenie wspomagające (metotreksatem).

W przypadku wejścia w stan *Remission*, pacjent przerywa stosowane dotychczas leczenie biologiczne (z wyjątkiem jednego z wariantów analizy wrażliwości). W kolejnych cyklach możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby. W przypadku, gdy u pacjenta wystąpi nawrót choroby, przechodzi on do stanu *Active treatment* i rozpoczyna kolejny cykl terapii lekiem biologicznym, którego stosowanie wywołało remisję. W ramach analizy przyjęto, że pacjenci w stanie *Remission* nie stosują żadnego leczenia. Wyjątkiem jest scenariusz 7 analizy wrażliwości, w którym założono, że w przypadku wystąpienia remisji zastosowana terapia biologiczna nie jest przerywana. We wspomnianym scenariuszu w przypadku wystąpienia remisji terapia kontynuowana jest do czasu utraty odpowiedzi na leczenie (modelowanej jak opisano powyżej) bądź też osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii. Jeżeli terapia zakończona zostanie planowo, tj. nie nastąpi utrata odpowiedzi przed osiągnięciem maksymalnego czasu trwania terapii, założono, że pacjent przechodzi do stanu *Remission* i dalsze modelowanie przebiega zgodnie z założeniami przedstawionymi powyżej dla tego stanu.

Z każdego stanu w modelu możliwe jest przejście do stanu *Death*. Prawdopodobieństwo zgonu zostało ustalone na podstawie tablic trwania życia GUS oraz współczynnika śmiertelności w populacji pacjentów z łuszczycą względem populacji ogólnej, a przejście możliwe jest po każdym cyklu w modelu. Stan ten jest stanem terminalnym i nie są do niego przypisane żadne koszty.

Uproszczony schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2.
Diagram modelu Markowa



W każdym cyklu w modelu pacjentom naliczane są koszty terapii oraz odpowiednie użyteczności stanów zdrowia.

3.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 32).

Tabela 32.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Arkusz	Charakterystyka
Diagram	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
Cost	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Utilities	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Population	Zestawienie danych źródłowych o charakterystyce populacji docelowej.
Life Tables	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia o charakterystyce populacji docelowej.
Drug Efficacy	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Probabilities	Zestawienie danych źródłowych o krzywych czasu trwania terapii biologicznej oraz remisji choroby wykorzystanych w analizie.
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 5 sekcji:

- *Analysis parameters* – umożliwia określenie typu analizy (CUA / CMA), opcji dotyczących przerywania terapii w przypadku wystąpienia remisji, definicji odpowiedzi na leczenie (PASI75 / PASI50), sposobu przerywania terapii po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie (co 12 tygodni / co 4 tygodnie) oraz maksymalnego czasu trwania terapii (zgodnie z PL / bez ograniczeń).
- *Drug dosage & treatment parameters* – umożliwia ustalenie sposobu dawkowania leków biologicznych (dla etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu) oraz wyboru wykorzystanych w analizie danych dotyczący efektywności ustekinumabu oraz krzywych czasu trwania terapii biologicznej.
- *Utility* – umożliwia wybór sposobu modelowania użyteczności wyróżnionych w analizie stanów zdrowia oraz postępowania terapeutycznego w przypadku wystąpienia remisji choroby.
- *Patients characteristics* - umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie wieku, masy ciała i płci.
- *Cost parameters* – umożliwia ustalenie sposobu naliczania kosztów jednostkowych poszczególnych leków biologicznych.
- *Other parameters* – umożliwia ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak horyzont czasowy analizy, liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY oraz stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych.

4. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania adalimumabu z etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: [REDACTED]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA. W analizie założono finansowanie adalimumabu w ramach proponowanego programu lekowego przy zachowaniu aktualnego sposobu finansowania pozostałych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce. Poniżej przedstawione zostały wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta zestawiono w aneksie (rozdział 14.9.1).

Szczegółowy opis założeń przyjętych w modelu przedstawiony został w rozdziale 3.1.

4.1. Analiza podstawowa

4.1.1. Wyniki oceny klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

4.1.2. Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	16,75	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1,66	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	0,23	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	0,37	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		1,32				
		20,32				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.3. Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	16,75	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1,66	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	0,23	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	0,37	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1,32	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	20,32	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

4.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przeprowadzono 10 000 symulacji. Otrzymane w ten sposób 10 000 różnych wyników QALY, umieszczono następnie na płaszczyźnie opłacalności. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy PSA z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki z łącznej perspektywy NFZ + pacjent znajdują się w aneksie (rozdział 14.9.1.2).

4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- dawkowanie leków biologicznych,
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej,
- efektywność ustekinumabu,
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- maksymalny czas trwania terapii ocenianymi lekami,
- moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- koszt etanerceptu i ustekinumabu,
- koszt infliksymabu,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 42.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmiany parametru (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		Dawkowanie minimalne	
1b	Dawkowanie leków biologicznych (dawkowanie zalecane w pierwszej kolejności, przedstawiono w Tabeli 4)	Dawkowanie maksymalne	rozdz. 2.4
1c		Dawkowanie alternatywne ETA	
1d		Z uwzględnieniem <i>wastage</i>	
2	Kryterium oceny efektywności terapii biologicznej (uzyskanie odpowiedzi PASI75)	Uzyskanie odpowiedzi PASI50	rozdz. 2.7.2
3	Efektywność ustekinumabu (na podstawie wyników dla ustekinumabu w dawce 45 mg)	Na podstawie wyników dla ustekinumabu w dawce 90 mg	rozdz. 2.7.2
4a		Na podstawie danych od pacjentów wcześniej leczonych biologicznie na podstawie badania Gniadecki 2015	
4b	Czas do utraty odpowiedzi na leczenie (na podstawie danych z badania Gniadecki 2015 dla pacjentów nieleczonych)	Na podstawie jednej średniej krzywej czasu trwania terapii każdym z leków biologicznych na podstawie badania Gniadecki 2015 (pacjenci nieleczeni)	rozdz. 2.7.3
4c		Na podstawie uśrednionych krzywych dla pacjentów wcześniej nieleczonych z badań Esposito 2013 oraz Menting 2014	
5a	Maksymalny czas trwania terapii ocenianymi lekami (██████████, 24 tygodnie dla ETA, 48 tygodni dla UST, brak ograniczeń dla INF)	Ograniczenie czasu trwania terapii INF na poziomie 96 tygodni	rozdz. 2.7.3
5b		Brak ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
6	Moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie (co 12 tygodni)	Co 4 tygodnie	rozdz. 2.7.3
7	Kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji (brak kontynuacji)	Kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji	rozdz. 2.7.4
8	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie zależności użyteczności stanów zdrowia i odpowiedzi PASI)	Na podstawie zależności odpowiedzi PASI i zmiany DLQI oraz liniowej zależności wartości DLQI i EQ-5D	rozdz. 2.9
9	Koszty etanerceptu i ustekinumabu (zgodne z wykazem)	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	rozdz. 2.10.1
10a	Koszty infliksymabu (na podstawie ogłoszeń o zamówieniach publicznych)	Na podstawie DGL	rozdz. 2.10.1
10b		Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem	rozdz. 2.10.1
11a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
11b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
11c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
12	Horyzont czasowy analizy (10 lat)	2 lata	rozdz. 2.6

4.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w przypadku uwzględnienia przez Producenta proponowanej umowy podziału ryzyka. Szczegółowe wyniki dostępne są w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym (po wygenerowaniu wyników dla odpowiednich wartości parametrów wejściowych).

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ADA (z uwzględnieniem RSS), perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
6	Co 4 tygodnie	rozdz. 2.7.3
7	Kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji	rozdz. 2.7.4
8	Na podstawie zależności odpowiedzi PASI i zmiany DLQI oraz liniowej zależności wartości DLQI i EQ-5D	rozdz. 2.9
9	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	rozdz. 2.10.1
10a	Na podstawie DGL	rozdz. 2.10.1
10b	Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem	rozdz. 2.10.1
11a	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
11b	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
11c	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
12	2 lata	rozdz. 2.6

I			
I			

Tabela 48.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS), perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Wariant podstawowy				Wariant 1				Wariant 2				Wariant 3			
	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	
Wariant podstawowy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

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

W poniższej tabeli przedstawiono zakres zmienności ceny progowej (cena zbytu netto) za 1 mg ADA przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania ADA zamiast ETA (w początkowej dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień) , INF lub UST jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł).

Tabela 49.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (CUA) – cena progowa (ICUR), perspektywa płatnika publicznego

	ETA		INF		UST	
	50 mg/tydzień	100 mg/tydzień	50 mg/tydzień	100 mg/tydzień	50 mg/tydzień	100 mg/tydzień
1	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
2	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
3	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
4	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
5	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
6	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
7	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
8	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
9	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
10	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
11	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
12	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
13	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
14	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
15	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
16	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
17	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
18	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
19	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
20	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
21	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
22	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
23	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
24	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
25	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
26	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
27	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
28	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
29	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
30	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
31	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
32	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
33	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
34	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
35	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
36	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
37	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
38	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
39	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
40	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
41	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
42	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
43	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
44	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
45	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
46	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
47	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
48	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
49	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
50	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577

4.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie analizy w przypadku nieuwzględnienia w obliczeniach proponowanego schematu podziału ryzyka. Szczegółowe wyniki dostępne są w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym (po wygenerowaniu wyników dla odpowiednich wartości parametrów wejściowych).

Tabela 50.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne (bez RSS), perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Wariant podstawowy				Wariant 1				Wariant 2				Wariant 3			
	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	ICER	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

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

W poniższej tabeli przedstawiono zakres zmienności ceny progowej (cena zbytu netto) za 1 mg ADA przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania ADA zamiast ETA (w początkowej dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień), INF lub UST jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł).

Tabela 61.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (CUA) – cena progowa (ICUR) (bez RSS), perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Cena progowa (ICUR) [zł]							
	ETA		INF		UST		UST	
	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg
1	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
2	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
3	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
4	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
5	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
6	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
7	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
8	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
9	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
10	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
11	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
12	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
13	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
14	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
15	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
16	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
17	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
18	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
19	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
20	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
21	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
22	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
23	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
24	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
25	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
26	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
27	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
28	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
29	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
30	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
31	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
32	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
33	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
34	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
35	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
36	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
37	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
38	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
39	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
40	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
41	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
42	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
43	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
44	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
45	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
46	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
47	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
48	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
49	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577
50	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577	119 577

4.3.3. Podsumowanie wyników

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza podstawowa

5.1.1. Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	125 505 [16 493; 287 229]	[REDACTED]
[REDACTED]	150 882 [15 618; 343 873]	25 377 [-299 238; 243 202]
[REDACTED]	171 413 [29 399; 360 395]	45 908 [- ; 226 140]
[REDACTED]	105 703 [16 332; 225 252]	19 802 [-186 368; 244 464]
[REDACTED]	300 045 [60 078; 535 445]	-174 540 [-490 546; 184 871]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.2. Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	144 527 [23 462; 319 235]	[Redacted]
[Redacted]	150 882 [15 619; 345 761]	-6 354 [-292 736; 277 073]
[Redacted]	171 413 [29 399; 357 624]	26 886 [-305 893; 258 781]
[Redacted]	105 703 [16 360; 226 721]	38 824 [-178 249; 277 782]
[Redacted]	300 045 [Redacted; 534 956]	-155 518 [-483 736; 217 377]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- dawkowanie leków biologicznych,
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej,
- moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- koszt etanerceptu i ustekinumabu,
- koszt infliksymabu,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w Tabeli 57. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent znajdują się w aneksie (rozdział 14.9.2.2).

W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów nie testowano zmian wartości następujących parametrów, które testowano w ramach analizy CUA:

- zmiana efektywności UST (scenariusz 3), ze względu na przyjęcie jednakowych efektywności dla każdego z leków,
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie (scenariusz 4) – w ramach analizy CMA modelowanie czasu do utraty odpowiedzi przyjęto na podstawie uśrednionej krzywej dla wszystkich leków dla pacjentów wcześniej nieleczonych, co odpowiada scenariuszowi 4b uwzględnionemu w analizie CUA. Pozostałe z uwzględnionych danych różnicują czas do utraty odpowiedzi pomiędzy poszczególnymi lekami,
- maksymalny czas trwania terapii lekami biologicznymi (scenariusz 5) – w ramach analizy CMA przyjęto nieograniczony czas trwania terapii dla każdego z leków, co odpowiada scenariuszowi 5b uwzględnionemu w analizie CUA. Pozostałe z możliwych scenariuszy ograniczają czas trwania terapii, co w ramach analizy CMA zostało pominięte,
- użyteczności stanów zdrowia (scenariusz 8), ze względu na sposób przeprowadzenia analizy (minimalizacji-kosztów).

Tabela 57.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		Dawkowanie minimalne	
1b	Dawkowanie leków biologicznych (dawkowanie zalecane w pierwszej kolejności, przedstawiono w Tabela 4)	Dawkowanie maksymalne	rozdz. 2.4
1c		Dawkowanie alternatywne ETA	
1d		Z uwzględnieniem <i>wastage</i>	
2	Kryterium oceny efektywności terapii biologicznej (uzyskanie odpowiedzi PASI75)	Uzyskanie odpowiedzi PASI50	rozdz. 2.7.2
6	Moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie (co 12 tygodni)	Co 4 tygodnie	rozdz. 2.7.3
7	Kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji (brak kontynuacji)	Kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji	rozdz. 2.7.4
9	Koszty etanerceptu i ustekinumabu (zgodne z wykazem)	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	rozdz. 2.10.1
10a	Koszty infliksymabu (na podstawie ogłoszeń o zamówieniach publicznych)	Na podstawie DGL	rozdz. 2.10.1
10b		Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem	rozdz. 2.10.1
11	Dyskontowanie kosztów (5%)	0% dla kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
12	Horyzont czasowy (10 lat)	2 lata	rozdz. 2.6

Numeracja scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości w analizie CMA przyjęta analogicznie jak analizie CUA

5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. PODSUMOWANIE

6.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

6.1.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

6.1.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

7. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. WALIDACJA

8.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z dopasowaniem modelu do rzeczywistości przeprowadzono jego walidację wewnętrzną. Model był systematycznie testowany przy użyciu różnych zestawów parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykazane w trakcie walidacji wewnętrznej zostały wyeliminowane.

8.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań, szczegółowa charakterystyka odnalezionych analiz) znajdują się w aneksie (rozdz. 14.1).

W wyniku przeprowadzonych przeszukań odnaleziono 34 analizy ekonomiczne. 10 spośród odnalezionych analiz przeprowadzono w formie analiz kosztów-efektywności [118–127], 23 w formie analiz kosztów-użyteczności [76–80, 82, 106, 122, 128–142] (jedna analiza przeprowadzona została zarówno w formie analizy kosztów-efektywności jak i kosztów użyteczności [122]) oraz 2 w formie minimalizacji kosztów [106, 143]. 13 spośród odnalezionych analiz charakteryzowało się krótszym horyzontem czasowym niż przyjęty w niniejszej analizie [118–124, 126, 127, 135, 141–143], odnośnie dwóch analiz nie udało się ustalić jej horyzontu czasowego [78, 144].

W odnalezionych analizach ekonomicznych sposób przedstawiania wyników jest różny. W 9 pracach wyniki raportowano w formie uzyskanych efektów zdrowotnych dla każdej z ocenianych interwencji w rozważanym horyzontie czasowym [76, 79, 106, 120–122, 128, 131, 139, 140]. W 6 pracach uzyskane efekty zdrowotne dla ocenianych interwencji oceniono względem leczenia wspomagającego (*BSC, ang. Best Supportive Care*) lub braku leczenia [77, 78, 82, 130, 134, 137], zaś w 3 pracach jako inkrementalne różnice względem jednej z rozważanych interwencji [80, 131, 135]. W 8 analizach przedstawiono jedynie współczynniki inkrementalne kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności [118, 119, 123, 124, 127, 132, 133, 136]. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w aneksie (Tabela 66).

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania adalimumabu (Humira®) w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: [REDACTED]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA. Zgodnie z wytycznymi AOTM, etanercept, infliksymab i ustekinumab wskazano jako komparatory dla adalimumabu. Obecnie leki te są finansowane w leczeniu łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” (adalimumab, etanercept, ustekinumab) oraz leczenia szpitalnego (infliksymab).

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej (na podstawie której opracowano analizę ekonomiczną) nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane leki biologiczne. W ocenie skuteczności wykorzystano randomizowane badania kliniczne porównujące poszczególne leki biologiczne głównie z placebo (również różne dawki ETA i UST) w horyzoncie czasowym nieprzekraczającym 16 tygodni. Z tego względu oceny względnej efektywności leków w analizie dokonano poprzez porównanie pośrednie krótkoterminowej efektywności analizowanych interwencji. Uzyskano w ten sposób wartości ilorazu szans (OR) w

poszczególnych punktach czasowych, co z kolei umożliwiło wyznaczenie prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do braku leczenia w tych punktach. Powyższe przekształcenia pozwoliły na ujednoczenie wyników zdrowotnych porównywanych interwencji w celu uniknięcia błędu związanego z różnicami prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi w poszczególnych badaniach klinicznych. Należy jednak pamiętać, że porównania pośrednie są obarczone większą niepewnością niż bezpośrednie porównania interwencji.

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że adalimumab cechuje się niższą skutecznością od infliksymabu przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych ogółem. Adalimumab charakteryzuje się przy tym skutecznością istotnie statystycznie wyższą od etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień oraz porównywalną z etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień w odniesieniu do PASI75 i PASI90. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie wykazano różnic między tymi lekami (dla obu dawek ETA). Stwierdzono także brak różnic w skuteczności adalimumabu i ustekinumabu w dawce 45 mg oraz przewagę ustekinumabu w dawce 90 mg nad adalimumabem w odniesieniu do PASI50 oraz PASI90. W analizie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice między adalimumabem i ustekinumabem w dawce 45 mg w zakresie przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych (na korzyść ADA) i brak istotnych statystycznie różnic między adalimumabem i ustekinumabem w dawce 90 mg w odniesieniu do wszystkich z analizowanych parametrów.

Oszacowanie opłacalności uwzględnionych w analizie interwencji przeprowadzono przy pomocy zaprojektowanego modelu matematycznego. Model ten opracowano w 10-letnim horyzoncie czasowym w celu uwzględnienia w możliwie najpełniejszym zakresie efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania leków biologicznych w rozważanym wskazaniu. Uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego w analizie wiązałoby się, w warunkach braku długoterminowych danych klinicznych dla rozważanych interwencji, z koniecznością przeprowadzenia ekstrapolacji danych, a zatem przyjęcia szeregu założeń i uproszczeń, co wpłynęłoby na zwiększenie niepewności uzyskanego oszacowania. Jednocześnie w opracowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania różnic w śmiertelności pacjentów leczonych z zastosowaniem poszczególnych leków biologicznych. W związku z tym uznano, że uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego w analizie nie przyniosłoby korzyści w kontekście rozważanego problemu decyzyjnego. Początkowe efekty zdrowotne dla poszczególnych interwencji w analizie modelowano w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (odnalezionych w ramach analizy efektywności klinicznej), zaś późniejsze na podstawie wyników badań obserwacyjnych dotyczących czasu trwania terapii biologicznej i czasu trwania remisji u pacjentów z łuszczycą leczonych biologicznie. W modelowaniu wykorzystano najlepsze dostępne dane, jednak ich jakość (badania obserwacyjne charakteryzują się niższą wiarygodnością niż randomizowane próby kliniczne) i poziom dopasowania do celów analizy były zróżnicowane, a co za tym idzie oszacowanie długoterminowej efektywności leków biologicznych opracowane w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością.

W modelu nie uwzględniono sekwencyjności terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, zmiana zastosowanego leku biologicznego

na inny możliwa jest w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku. Biorąc pod uwagę, że występowanie wymienionych zdarzeń jest stosunkowo rzadkie, a jeżeli ma miejsce to najczęściej w pierwszych tygodniach trwania terapii, uznano, że przyjęte założenie nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy. Przyjęte podejście jest także zgodne z założeniami innych modeli ekonomicznych opracowanych dla rozważanego problemu decyzyjnego w tym zakresie.

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty aktualne na kwiecień 2015 roku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dla pozostałych leków biologicznych uwzględnionych w analizie nie są znane zasady obowiązujących umów podziału ryzyka. W związku z tym dla pozostałych leków w analizie podstawowej uwzględnione zostały ceny oficjalne. Takie postępowanie może zmienić relacje kosztowe pomiędzy analizowanymi interwencjami (co wpływa na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności). W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia z pełnym kosztem adalimumabu (bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka) oraz z kosztach komparatorów wyznaczonymi na podstawie informacji z komunikatów DGL NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona w przeglądzie systematycznym analiza bezpieczeństwa pozwoliła na stwierdzenie, że leki biologiczne mają akceptowalny profil bezpieczeństwa zarówno w krótkim, jak i dłuższym horyzoncie czasowym. Wydaje się zatem, że rozpoczęcie terapii biologicznej u pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą pozwoli na uzyskanie zadowalających efektów zdrowotnych przy jednocześnie niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Jednocześnie stosowanie leków biologicznych może być potencjalnie związane z wystąpieniem różnych infekcji i zakażeń. Kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania leków biologicznych nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż w analizie efektywności klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa między adalimumabem a etanerceptem i ustekinumabem oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu z infliksymabem. W związku z tym w analizie pominięte zostały spadek użyteczności stanu zdrowia i koszt leczenia ponoszony w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej. W świetle wyników opracowanej analizy bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w rozważanym wskazaniu przyjęte podejście jest konserwatywne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łuszczycyca jest chorobą przewlekłą, z naprzemiennymi okresami nawrotów i remisji. Powoduje ona ograniczenie sprawności fizycznej i funkcjonowania chorych w podobnym stopniu jak w przypadku chorób stawów, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób serca czy depresji. Pacjenci z łuszczycą ze względu na zewnętrzny obraz choroby są też często wycofani społecznie. [146] Ciężkie postaci łuszczycy mogą prowadzić do zwyrodnienia stawów i w konsekwencji do kalectwa chorego. Jednocześnie gwarancja pełnego dostępu do leków biologicznych dla pacjentów z populacji docelowej analizy umożliwi chorym powrót do normalnego funkcjonowania oraz podjęcia na nowo życia społecznego i zawodowego. Nowoczesne leczenie pozwala również zapobiec powikłaniom i chorobom współistniejącym łuszczycy, w tym poważnym chorobom układowym. W kontekście wpływu choroby na życie pacjentów z populacji docelowej, u których leki standardowo stosowane w leczeniu łuszczycy nie przynoszą już korzyści, finansowanie u nich terapii adalimumabem oraz innymi lekami biologicznymi, wydaje się być uzasadnione ze względów etycznych i społecznych, a wyniki niniejszej analizy potwierdzają również zasadność ekonomiczną tego rozwiązania.

10. OGRANICZENIA

Metodyka

- Zgodnie z zapisami projektu PL leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi, odpowiedź na zastosowaną terapię biologiczną stwierdza się u pacjenta, u którego nastąpiła poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75) lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego punktu końcowego. W związku z tym, na potrzebę opracowanej analizy ekonomicznej przyjęto założenie, że odpowiedź na leczenie definiowana jest za pomocą wskaźnika PASI75. W analizie wrażliwości jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne przyjęto PASI50. Przyjęte podejście pozwala zaprezentować pełny zakres uzyskanych w wyniku terapii biologicznej efektów klinicznych.
- W zapisach obowiązującego i proponowanego PL nie określono znaczenia pojęć: wystąpienie niskiej aktywności choroby oraz wejścia w stan remisji. W celu uwzględnienia wymienionych zdarzeń w opracowanej analizie ekonomicznej przyjęto, że wystąpienie niskiej aktywności choroby lub remisji odpowiada uzyskaniu co najmniej 90% poprawy w skali PASI (odpowiedź PASI90). Przyjęte założenie pozwala na modelowanie analizowanego punktu końcowego w oparciu o dostępne dane kliniczne. Obrona definicja odpowiada podejściu zastosowanemu w analizie ekonomicznej opiniowanej przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE [147].
- Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, w przypadku terapii ADA i UST uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie oceniane powinno być odpowiednio po 16 i 28 tygodniach oraz 28 i 40 tygodniach terapii. Jednocześnie dostępne dane kliniczne nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem tego schematu. W związku z tym odpowiedź na leczenie w pierwszym momencie jej oceny w analizie określono zgodnie z danymi zaczerpniętymi bezpośrednio z badań klinicznych zgromadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej, zaś odpowiedź na leczenie w drugim momencie jej oceny modelowano na podstawie krzywych dotyczących czasu trwania terapii biologicznej z zastosowaniem ADA i UST
- Biorąc pod uwagę długość cyklu w modelu, moment pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie INF ustalono na 12. tydzień terapii, podczas gdy, zgodnie z odpowiednią ChPL, ocena efektywności terapii INF powinna być przeprowadzona po 14 tygodniach leczenia. Uwzględnione w modelu podejście prowadzi do zaniżenia wyników analizy w zakresie kosztów terapii INF. Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych dla INF, efektywność terapii tym lekiem w momencie jej pierwszej oceny określono na podstawie danych klinicznych raportowanych dla 10. tygodnia terapii.

- W analizie nie uwzględniono wpływu czasu na efektywność leczenia. Założono, że stosowanie leku biologicznego w kolejnych kursach leczenia jest tak samo efektywne, jak w pierwszym kursie leczenia, czyli efektywność pierwszego kursu leku biologicznego i kolejnych jego kursów jest równa.
- Czas do utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne modelowano na podstawie danych z zagranicznych badań obserwacyjnych dotyczących krzywych czasu trwania terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą plackowatą. W badaniach nie wyróżniono przyczyn przerywania terapii, a także dokładnego schematu postępowania w trakcie terapii biologicznej. Istnieje możliwość, że są one odmienne od przyjętych w warunkach polskich.
- Zgodnie z zapisami PL, uwzględniono maksymalny czas trwania leczenia – █████ dla ADA, 24 tygodnie dla ETA, 48 tygodnie dla UST. Z uwagi na brak danych o istnieniu analogicznych regulacji dla INF, założono brak ograniczeń czasu trwania terapii tym lekiem. Przyjęcie w analizie różnego czasu trwania terapii biologicznej w zależności od zastosowanego leku może skutkować zniekształceniem wyników analizy (względem scenariusza, w którym przerywanie terapii modelowane jest wyłącznie na podstawie krzywych czasu trwania terapii).
- Założono, że w przypadku zakończenia leczenia ze względu na osiągnięcie maksymalnego czasu terapii następuje utrata odpowiedzi. Założenie takie przyjęto ze względu na brak danych umożliwiających modelowanie czasu do utraty odpowiedzi w przypadku przerywania leczenia.
- W przypadku pacjentów, u których wystąpiła remisja a zastosowana terapia jest nadal kontynuowana (dotyczy scenariusza 7 analizy wrażliwości), utrata odpowiedzi modelowana jest jak w przypadku pacjentów z odpowiedzią na leczenie (bez remisji). W przypadku zakończenia leczenia ze względu na osiągnięcie maksymalnego czasu trwania terapii zakładane jest, że pacjenci z remisją pozostają w tym stanie do momentu nawrotu choroby (występowanie zdarzenia modelowano zgodnie z podejściem w analizie podstawowej).
- W modelu nie uwzględniono sekwencyjności terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, zmiana na inny lek biologiczny możliwa jest w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na zastosowaną substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku. Biorąc pod uwagę, że występowanie wymienionych zdarzeń jest stosunkowo rzadkie, a jeżeli ma miejsce to w przeważającej części przypadków na początkowym etapie terapii, uznano, że przyjęte założenie nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy. Przyjęte podejście jest także zgodne z założeniami innych modeli ekonomicznych opracowanych dla rozważanego problemu decyzyjnego w tym zakresie.

Pomiar efektów klinicznych

- Brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane leki. Z tego powodu w analizie porównano interwencje za pomocą wyników porównania pośredniego danych

z badań klinicznych przeprowadzonego porównanie pośrednie za pomocą metody MTC oraz modelowania statystycznego.

- Dostępne badania kliniczne dla analizowanych leków biologicznych charakteryzowały się znacznym poziomem heterogeniczności. Modelowanie statystyczne oparte na danych klinicznych o niskiej wiarygodności jest narażone na wystąpienie znacznego błędu.
- Efektywność uwzględnionych interwencji oszacowano na podstawie wyników badań zebranych w ramach analizy klinicznej adalimumabu przeprowadzonej na potrzeby niniejszego raportu [2]. Z tego względu wszelkie ograniczenia przytoczonej analizy mają wpływ na wyniki niniejszej analizy. W szczególności w analizie dokonano porównania adalimumabu względem etanerceptu i ustekinumabu w populacji docelowej analizy, pomimo obowiązujących zasad refundacji przytoczonych komparatorów w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce (w populacji węższej niż zdefiniowana populacja chorych).

Użyteczność stanu zdrowia

- W analizie nie uwzględniono wpływu czasu na jakość życia. Założono bowiem, że jakość życia zależy tylko od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (tj. zmiany w skali PASI).
- Na potrzeby modelowania użyteczności modelowano zmianę PASI w kolejnych cyklach w modelu do momentu sprawdzenia efektywności leczenia. Dane o zmianie PASI wyznaczono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Wyniki dla 4. i 8. a dla ADA i UST również dla 12. tygodnia terapii prezentowane były w badaniach w postaci graficznej. Dane takie zdigitalizowano za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008).
- Modelowanie użyteczności stanu zdrowia w analizie uzależniono wyłącznie od wyniku wskaźnika PASI, pomijając związki użyteczności stanu zdrowia z innymi czynnikami (np. wynikiem DLQI). Podejście to zostało przetestowane w obliczeniach analizy wrażliwości.
- W analizie podstawowej w celu oszacowania użyteczności bazowej skorzystano z wyników dwóch badań [74, 96]. Wyniki raportowane w obu pracach nieznacznie odbiegały od siebie. Różne były także włączone do nich populacje pacjentów. Do badania Shikier 2006 włączono pacjentów z wartością współczynnika BSA ≥ 5 (średnie bazowe wartości PASI i DLQI raportowane w badaniu były wyższe od 10), do badania Spandonaro 2014 włączono pacjentów z cięższą postacią łuszczycy - średnia bazowa wartość PASI wynosiła 21.

Charakterystyka pacjentów

- Na podstawie charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do badań klinicznych wykorzystanych w analizie, oszacowano średnią masę ciała pacjentów z populacji docelowej na poziomie bliskim 89 kg. Taka charakterystyka może wskazywać na występowanie korelacji między otyłością i występowaniem łuszczycy plackowatej. Nie przeprowadzono osobnej analizy w tym

zakresie. Przyjęcie powyższej wartości może zawyżać koszty terapii infliksymabem i ustekinumabem, których dawkowanie zależy od masy ciała pacjentów.

Pomiar kosztów

- Koszty leków są aktualne na dzień zakończenia prac nad analizą. W analizie założono, że koszty leków i procedur medycznych nie ulegną zmianie na przestrzeni poszczególnych lat uwzględnionych w analizie.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono ewentualnych rabatów oraz innych form obniżenia kosztów terapii biologicznej oferowanych przez firmy farmaceutyczne w ramach negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia, z wyjątkiem umowy podziału ryzyka zaproponowanej przez Zamawiającego. Założenie to przetestowano w analizie wrażliwości (obliczenia przy uwzględnieniu cen leków biologicznych wyznaczonych w oparciu o informacje z komunikatów DGL NFZ). Wydaje się, że zastosowane podejście umożliwia ujęcie w analizie (być może w niepełnym zakresie) porozumień cenowych zawartych między producentami leków biologicznych a Ministerstwem Zdrowia. Dotyczy to w szczególności ustekinumabu, dla którego koszt 1 mg określony na podstawie komunikatów DGL NFZ jest o ponad 100 zł niższy od tego wyznaczonego na podstawie ceny oficjalnej.
- W analizie przeprowadzono obliczenia przy założeniu różnych schematów i wielkości dawkowania etanerceptu. W scenariuszu podstawowym analizy wybrano konserwatywnie schemat podawania etanerceptu związane z najniższymi kosztami (50 mg raz w tygodniu w jednym podaniu).
- Koszt jednostki infliksymabu wyznaczono w analizie na podstawie odnalezionych ogłoszeń o zamówieniach publicznych dotyczących tego leku. Cena substancji czynnej w tego typu transakcjach ustalana jest na zasadach wolnorynkowych, w szczególności z uwzględnieniem wielkości zamówienia, liczby potencjalnych oferentów, a także wzajemnych umów między podmiotami uczestniczącymi w przetargu (tj. zamawiającym a oferentem). Jest to najbardziej wiarygodne źródło danych pozwalających na oszacowanie ceny infliksymabu w rozważanym wskazaniu.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej uznano, że nie ma podstaw do zróżnicowania porównywanych interwencji w zakresie występowania działań niepożądanych, tym samym koszty ich leczenia najpewniej należą do kosztów wspólnych.
- W analizie nie uwzględniono kosztów dodatkowego leczenia stosowanego w terapii łuszczycy plackowatej (takiego jak metotreksat, kortykosteroidy czy emolienty). Brak jest danych wskazujących na zużycie leczenia dodatkowego stosowanego w leczeniu łuszczycy w połączeniu z lekami biologicznymi. Koszty leczenia dodatkowego wydają się należeć do kosztów wspólnych.

- Ze względu na przyjętą perspektywę, w analizie nie uwzględniono pozostałych kosztów medycznych i kosztów niemedycznych związanych z przebiegiem łuszczycy, jak również kosztów pośrednich. Wydaje się, że należą one do kosztów wspólnych.
- Z uwagi na brak danych dotyczących standardowego sposobu postępowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą po zakończeniu leczenia biologicznego z powodu braku / utraty odpowiedzi na zastosowane leczenie w analizie przyjęto, że pacjent po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych przechodzi na terapię metotreksatem. Lek ten jest najczęściej stosowanych leków systemowych w terapii łuszczycy plackowatej w Polsce [108]. Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej byłyby pełniejsze, gdyby uwzględniono w niej możliwość podjęcia terapii, innym niż metotreksatu, lekiem modyfikującym przebieg choroby lub fototerapii, jednak identyfikacja schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz modelowanie ich wpływu na przebieg choroby nie jest celem niniejszej analizy.
- W analizie założono, że w przypadku zakończenia terapii biologicznej z powodu wejścia w stan remisji lub niskiej aktywności choroby nie jest stosowane żadne leczenie. Przyjęte założenie najpewniej nie jest zgodne z rzeczywistością, gdyż pacjenci mogą stosować wówczas łagodne leczenie miejscowe. Koszty takiego leczenia są jednakże znikome w porównaniu z kosztami leczenia biologicznego, z tego względu zostały pominięte w niniejszej analizie.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek.* 2005;a; (7):38–49.
2. ██████████ Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę. HTA Consulting 2015.
3. Humira (adalimumab). Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (8.8.2011)c).
4. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
5. Enbrel (etanercept). Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (8.8.2011)e).
6. Remicade (infliksymab). Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (8.8.2011)f).
7. Stelara (ustekinumab). Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (8.8.2011)g).
8. Zarządzenie Nr 17/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4432&b=1> (8.8.2011)h).
9. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, i in. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *The New England Journal of Medicine.* 2010;i; 362(2):118–128.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
11. GUS. Trwanie życia w 2013 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>.
12. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę. HTA Consulting 2015.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r>.
14. Torii H, Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Dermatological Science.* 2010;n; 59(1):40–49.
15. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html>.
16. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology.* 2008;p; 3(158):558–66.
17. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of Dermatological Treatment.* 2006;q; (17):9–17.
18. Menter A, Stephen K, Tying K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;r; 58(1):106–115.
19. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, i in. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *The Journal of Dermatology.* 2010;s; 37(4):299–310.

20. van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *British Journal of Dermatology*. 2008;t; (159):1177–1185.
21. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, i in. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;u; 371(9625):1665–1674.
22. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*. 2005;v; (152):1304–1312.
23. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;w; 12(139):1627–1632.
24. Bagel J, Lynde C, Tying S, i in. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;x; 67(1):86–92.
25. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003;y; (349):2014–22.
26. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, i in. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis: Effect of etanercept on nail psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2013;z; 168(5):1080–1087.
27. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, i in. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2007;aa; 143(6):719–726.
28. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;ab; 4(51):534–42.
29. Reich K, Nestle FO, Papp K, i in. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;ac; 366(9494):1367–1374.
30. Yang H-Z, Wang K, Jin H-Z, i in. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chinese Medical Journal*. 2012;ad; 125(11):1845–1851.
31. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;ae; (357):1842–7.
32. Menter A, Feldman S, Weinstein G, i in. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;af; 56(1):31.e1–31.e15.
33. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;ag; 371(9625):1675–1684.
34. Igarashi A, Kato T, Kato M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial: Ustekinumab in Japanese psoriasis patients. *The Journal of Dermatology*. 2012;ah; 39(3):242–252.
35. Tsai T-F, Ho J-C, Song M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of Dermatological Science*. 2011;ai; 63(3):154–163.
36. Zhu X, Zheng M, Song M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2013;aj; 12(2):166–174.
37. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, i in. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2015;ak; 172(1):244–252.
38. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, i in. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *British Journal of Dermatology*. 2013;al; 169(3):666–672.
39. Menting SP, Sitaram AS, Bonnerjee-van der Stok HM, i in. Drug survival is not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single-centre database analysis. *British Journal of Dermatology*. 2014;am; 171(4):875–883.
40. Van den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, i in. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *British Journal of Dermatology*. 2014;an; 171(5):1189–1196.
41. Van den Reek JMPA, van Lümig PPM, Driessen RJB, i in. Determinants of drug survival for etanercept in a long-term daily practice cohort of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2014;ao; 170(2):415–424.

42. Van den Reek JMPA, Tummers M, Zweegers J, i in. Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation: long-term results from the Bio-CAPTURE registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;ap; 29(3):560–565.
43. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, i in. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *British Journal of Dermatology*. 2013;aq; 169(5):1141–1147.
44. Luber AJ, Tsui CL, Heinecke GM, i in. Long-term durability and dose escalation patterns in infliximab therapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;ar; 70(3):525–532.
45. Puig L, Ruiz-Salas V. Long-Term Efficacy, Safety and Drug Survival of Ustekinumab in a Spanish Cohort of Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2015;as; 230(1):46–54.
46. Ross C, Marshman G, Grillo M, i in. Biological therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective: Biological therapies for psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;at;n/a–n/a.
47. Spertino J, López-Ferrer A, Vilarrasa E, i in. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;au; 28(11):1514–1521.
48. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, i in. Treatment Adherence to Different Etanercept Regimens, Continuous vs. Intermittent, in Patients Affected by Plaque-Type Psoriasis: Different Etanercept regimens for psoriasis. *Drug Development Research*. 2014;av; 75:S31–S34.
49. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, i in. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2011;aw; 164(5):1091–1096.
50. Clemmensen A, Spon M, Skov L, i in. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;ax; 25(9):1037–1040.
51. Brunasso AMG, Puntoni M, Massone C. Drug survival rates of biologic treatments in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2012;ay; 166(2):447–449.
52. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, i in. Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*. 2010;bb; 30(8):507–516.
53. 5 posiedzenie Parlamentarnego Zespołu ds. Łuszczycy. iTV Sejm. http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#768CD7D2D4E6E9C3C1257D4E004D3ABD.
54. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycy_plackowata_2015.03.13.pdf.
55. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, i in. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2008;bc; 18(6):683–687.
56. Abuabara K, Azfar R., Shin D., i in. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2010;bd; 163(3):586–592.
57. Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2001;be; 117(6):1531–1537.
58. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, i in. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology*. 2007;bf; 143(12):1493–1499.
59. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, i in. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;bg; 60(3):394–401.
60. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Archives of Dermatology*. 1999;bh; 135(12):1490–1493.
61. Stern RS, Huibregtse A. Very Severe Psoriasis Is Associated with Increased Noncardiovascular Mortality but Not with Increased Cardiovascular Risk. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;bi; 131(5):1159–1166.
62. Salahadeen E, Torp-Pedersen C, Gislason G, i in. Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;bj; 29(5):1002–1005.
63. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm.
64. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, i in. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *The British Journal of Dermatology*. 1999;bl; 141(6):1067–1075.
65. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, i in. Willingness to pay and time trade-off: sensitive to changes of quality of life in psoriasis patients?. *The British Journal of Dermatology*. 2003;bm; 148(6):1153–1160.

66. Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, i in. Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Archives of Dermatology*. 1995;bn; 131(5):561–568.
67. Dauden E, Griffiths C, Ortonne J-P, i in. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;bo; 23(12):1374–1382.
68. Luger T, Barker J, Lambert J, i in. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;bp; 23(8):896–904.
69. Fernandez-Peñas P, Jones-Caballero M, Espallardo O, i in. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index, Psoriasis Disability Index and Medical Outcome Study Short Form 36 in patients with mild to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012;bq; 166(4):884–887.
70. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, i in. Switch to Biological Agent in Psoriasis Significantly Improved Clinical and Patient-Reported Outcomes in Real-World Practice. *Dermatology*. 2012;br; 225(4):326–332.
71. Revicki DA, Willian MK, Menter A, i in. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;bs; 18(6):341–350.
72. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between Clinical Response to Therapy and Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2008;bt; (216):260–270.
73. Schöffski O, Augustin M, Prinz J, i in. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multi-center study. *JDDG*. 2007;bu; 5(3):209–218.
74. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, i in. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;bv; 4:71.
75. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, i in. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;bw; 47(4):512–518.
76. Brazier N, Pan F, Shear N, i in. Cost-Effectiveness of Ustekinumab versus Etanercept in Severe Plaque Psoriasis Patients: A Canadian Perspective. *ISPOR*. 2009;bx;.
77. Carretero G, Moreno J, Notario J, i in. Cost-Effectiveness Of Biologic Treatmentsfor Moderate To Severe Psoriasis. *ISPOR*. 2009;by;.
78. Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, i in. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009;bz; 13 Suppl 3:61–66.
79. Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, i in. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2012;ca; (13):145–156.
80. Loveman E, Turner D, Hartwell D, i in. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technology Assessment*. 2007;cb; (13, Suppl. 1):
81. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, i in. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2009;cc; 160(6):1264–1272.
82. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, i in. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2006;cd; 10(46):
83. Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis: results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003;ce; 4(2):131–139.
84. Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2004;cf; 150(2):317–326.
85. Finlay AY, Salek MS, Haney J, i in. Intramuscular Alefacept Improves Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2003;cg; 206(4):307–315.
86. Krenzer S, Radtke M, Schmitt-Rau K, i in. Characterization of Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis. *Dermatology*. 2011;ch; 223(1):80–86.
87. Lebwohl M, Papp K, Han C, i in. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *British Journal of Dermatology*. 2010;ci; 162(1):137–146.
88. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;cj; 28(3):333–337.
89. Poulin Y, Sheth P, Gu Y, i in. Health-Related Quality of Life Worsens Disproportionately to Objective Signs of Psoriasis After Withdrawal of Adalimumab Therapy. *Dermatology and Therapy*. 2014;ck; 4(1):33–42.

90. Tadros A, Vergou T, Stratigos AJ, i in. Psoriasis: is it the tip of the iceberg for the quality of life of patients and their families?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;cl; 25(11):1282–1287.
91. Touw CR, Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, i in. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin. *The British Journal of Dermatology*. 2001;cm; 144(5):967–972.
92. Currie C, Conway P. Evaluation Oftheassociation Between EQ5D Utilityand Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score In Patientswith Psoriasis. 2007;cn;.
93. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, i in. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *The British journal of dermatology*. 2012;co; 166(4):797–802.
94. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, i in. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;cp; 18(1):25–31.
95. Lambert J, Dowlatshahi EA, de la Brassinne M, i in. A descriptive study of psoriasis characteristics, severity and impact among 3,269 patients: results of a Belgian cross sectional study (BELPSO). *European journal of dermatology: EJD*. 2012;cq; 22(2):231–237.
96. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, i in. The Cost Effectiveness of Biologic Therapy for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Real Practice Settings in Italy. *BioDrugs*. 2014;cr; 28(3):285–295.
97. Vender R, Lynde C, Gilbert M, i in. Etanercept improves quality of life outcomes and treatment satisfaction in patients with moderate to severe plaque psoriasis in clinical practice. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2012;cs; 16(6):407–416.
98. Palotai T, Szepietowski JC, Pec J, i in. 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;ct; 3(18):151–162.
99. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1maja 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2015-r>.
100. Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem (IKARPro) - strona główna. <http://www.ikarpro.pl/>.
101. DLG.39.456/14 Zakup i dostawa leków i surowców farmaceutycznych. Szpital Wojewódzki w Opolu. <http://www.nowawersja.szpital.opole.pl/node/1310>.
102. Sprzedaż i dostarczenie leków biologicznych. Samodzielny Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika w Piotrkowie Trybunalskim. <http://www.szpital-piotrkow.pl/bip/index.php/zamowienia-publiczne/przetargi/przetargi-2014>.
103. ZP-163/2014 Ogłoszenie o przetargu nieograniczonym na dostawę produktów leczniczych. Szpital Bielański w Warszawie. <http://bielanski.bip-e.pl/sbw/zamowienia-publiczne/zamowienia-publiczne-ar/5253,ZP-1632014-Ogloszenie-o-przetargu-nieograniczonym-na-dostawe-produktow-leczniczy.html>.
104. Wyniki przetargu na: Część NR: 50 Nazwa: 1 Infliksymab 100 mg fioł. 30. Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie. <http://www.bzp.pressinfo.pl/wyniki-przetargow/czesc-nr-50-nazwa-1-infliksymab-100-mg-fiol-308900228.html>.
105. Dostawa leków w rozbiciu na pakiety. Szpital Miejski Murcki w Katowicach. <http://www.szpitalmurcki.pl/BIP/index.php?id=106&p=273>.
106. Analiza ekonomiczna do zlecenia 009/2015. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima® (infliksymab) w leczeniu u umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego w warunkach polskich. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AW/009_AW_3_OT-4351-4_Remsima_luszczycy_2015.03.09.pdf.
107. Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142015dgl,6370.html>.
108. Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna*. 2011;dd; 2(13):57–68.
109. Indeks ATC/DDD. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (2.2.2010)de).
110. Zarządzenie Nr 3/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-32015dsoz,6362.html>.

111. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (11.11.2009)dg).
112. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (4.4.2012)dh).
113. GUS. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <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> (1.1.2015)di).
114. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006dj.
115. Machin D. *Survival analysis : a practical approach*. Chichester England ;;Hoboken NJ 2006dk.
116. Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4688> (6.6.2012)dl).
117. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa 2009dm.
118. Greiner R-A, Braathen LR. Cost-effectiveness of biologics for moderateto-severe psoriasis from the perspective of the Swiss healthcare system. *Eur J Dermatol*. 2009;dn; 19(5):494–9.
119. Hankin C, Feldman SR, Szczotka A, i in. A Cost Comparison of Treatments of Moderate to Severe Psoriasis. *Drug Benefit Trends*. 2005;do;.
120. Morais A, Ribeiro F. Cost-Effectiveness Analysis Of Biologics In The Treatment Of Moderate To Severe Psoriasis In The Public Healthcare System Of Brazil.
121. Tang B, Rahman M, Thompson H, i in. Cost Comparison Between Two Anti-tumor Necrosis Factor (Anti-TNF) Therapies in Patients with Psoriasis using Average Sales Price (ASP).
122. Vargas-Valencia J, Sotelo-Guzman M, Mould-Quevedo J, i in. A Cost-Effectiveness Analysis Of Etanercept For The Treatment Of Moderate And Severe Psoriasis In Mexico.
123. Goldberg L, Feldman S, Marshall T, i in. Cost-Effectiveness of the Biologic Agents Utilized in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Markov Model. *Cost-Effectiveness of the Biologic Agents Utilized in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Markov Model. 13th Annual International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research International Meeting*; maj 2008; ds; Toronto, Canada. .
124. Chi C-C, Wang S-H. 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 Research International*. 2014;dt; 2014:1–10.
125. Tangwongsiri D, Leartsakulpanitch J. Cost Utility Analysis of Ustekinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Thailand. ISPOR.
126. Riveros B, Ziegelmann P, Souza T, i in. Biological agents in the treatment of moderate to severe psoriasis: a pharmaco-economic analysis. ISPOR 4th Latin America Conference.
127. Wang S-H, Chi C-C, Hu S. Cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis from the perspective of the Taiwanese healthcare system. *International Journal of Dermatology*. 2014;dw; 53(9):1151–1156.
128. Colombo GL, Di Matteo S, Peris K, i in. A cost–utility analysis of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2009;dx; (1):53–59.
129. Heinen-Kammerer T, Daniel D, Stratmann L, i in. Cost-effectiveness of psoriasis therapy with etanercept in Germany. *JDDG*. 2007;dy; (5):762–769.
130. Lloyd A, Reeves P, Conway P, i in. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *BJD British Journal of Dermatology*. 2008;dz;pp380–386.
131. Pan F, Brazier NC, Shear NH, i in. Cost Utility Analysis Based on a Head-to-Head Phase 3 Trial Comparing Ustekinumab and Etanercept in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Perspective. *Value in Health*. 2011;ea; (14):652–656.
132. Scottish Medicines Consortium. Infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade®) No. (318/06).
133. Scottish Medicines Consortium. Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara) No. (572/09) Janssen-Cilag Ltd.
134. Turner D, Picot J, Cooper K, i in. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Evidence Review Group Report*. 2007;ed;.

135. Verma S, Dharmarajan S, Yang Y. A Cost-Effectiveness Analysis Of Etanercept For The Treatment Of Moderate And Severe Psoriasis In Mexico.
136. Webber J, Lloyd A, Lebmeier M, i in. Economic evaluation of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: Etanercept compared to adalimumab and infliximab.
137. Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, i in. Biological Therapies for the Treatment of Severe Psoriasis in Patients with Previous Exposure to Biological Therapy: A Cost-Effectiveness Analysis. *PharmacoEconomics*. 2015;eg; 33(2):163–177.
138. PBAC Consideration Humira (adalimumab). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/adalimumab-psd-03-2013.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/>.
139. Obando C, Desanvicente-Celis Z, Herrera JA, i in. Cost-effectiveness analysis of ustekinumab compared with etanercept for the treatment of moderate to severe psoriasis in Costa Rica. ISPOR.
140. Marcellusi A, Gitto L, Giannantoni P, i in. Economic Evaluation of Biologic treatments for Moderate to Severe Psoriasis in Italy. ISPOR EU, Berlin.
141. PBAC Consideration Stelara (ustekinumab). http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Ustekinumab_112009.pdf.
142. PBAC Consideration Remicade (infliximab). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/infliximab.pdf>.
143. Ruano J, Isla-Tejera B, Jiménez-Puya R, i in. Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept and Adalimumab for Plaque Psoriasis not Associated with Arthritis. *Dermatology and Therapy*. 2013;em; 3(2):131–142.
144. PBAC Consideration Enbrel (etanercept). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/etanercept.pdf>.
145. List Konsultanta Krajowego do Ministra Zdrowia o kryteriach PASI w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej i czasie leczenia w programie lekowym. <http://www.edermatologia.pl/Konsultant-krajowy-minister-wymiana-opinii,10189.html>.
146. Szepietowski J. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
147. Raport NICE 2009 dotyczący efektywności klinicznej i kosztowej ustekinumabu (Stelara) w leczeniu łuszczycy plackowatej. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1819.pdf> (23.8.2011). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12038/44213/44213.pdf> (8.8.2011)eq).
148. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.8.2011)er).
149. CEA Registry Home. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (9.9.2010)es).
150. NHS Evidence - Search Engine for Evidence in Health and Social Care. <https://www.evidence.nhs.uk/> (1.1.2012)et).
151. THE ISPOR RESEARCH DIGEST - Search Page. http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (1.1.2012)eu).
152. AOTMiT. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://www.aotm.gov.pl/bip/>.
153. Herédi E, Rencz F, Balogh O, i in. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *The European Journal of Health Economics*. 2014;ew; 15(S1):111–119.
154. Revicki DA, Menter A, Feldman S, i in. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: Results from a randomized, controlled Phase III study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008;ex; 6(1):75.
155. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, i in. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011;ey; 165(3):661–668.
156. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, i in. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011;ez; 165(3):652–660.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wyestymowana krzywa Weibulla czasu trwania remisji na podstawie badań Arcese 2010 oraz Barrera 2008	46
Rysunek 2. Diagram modelu Markowa.....	70
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych.....	144
Rysunek 4. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych.....	155

Wykres 1. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Esposito 2013	39
Wykres 2. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Gniadecki 2015	39
Wykres 3. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Menting 2014	40
Wykres 4. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Gniadecki 2015.....	40
Wykres 5. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Menting 2014	41

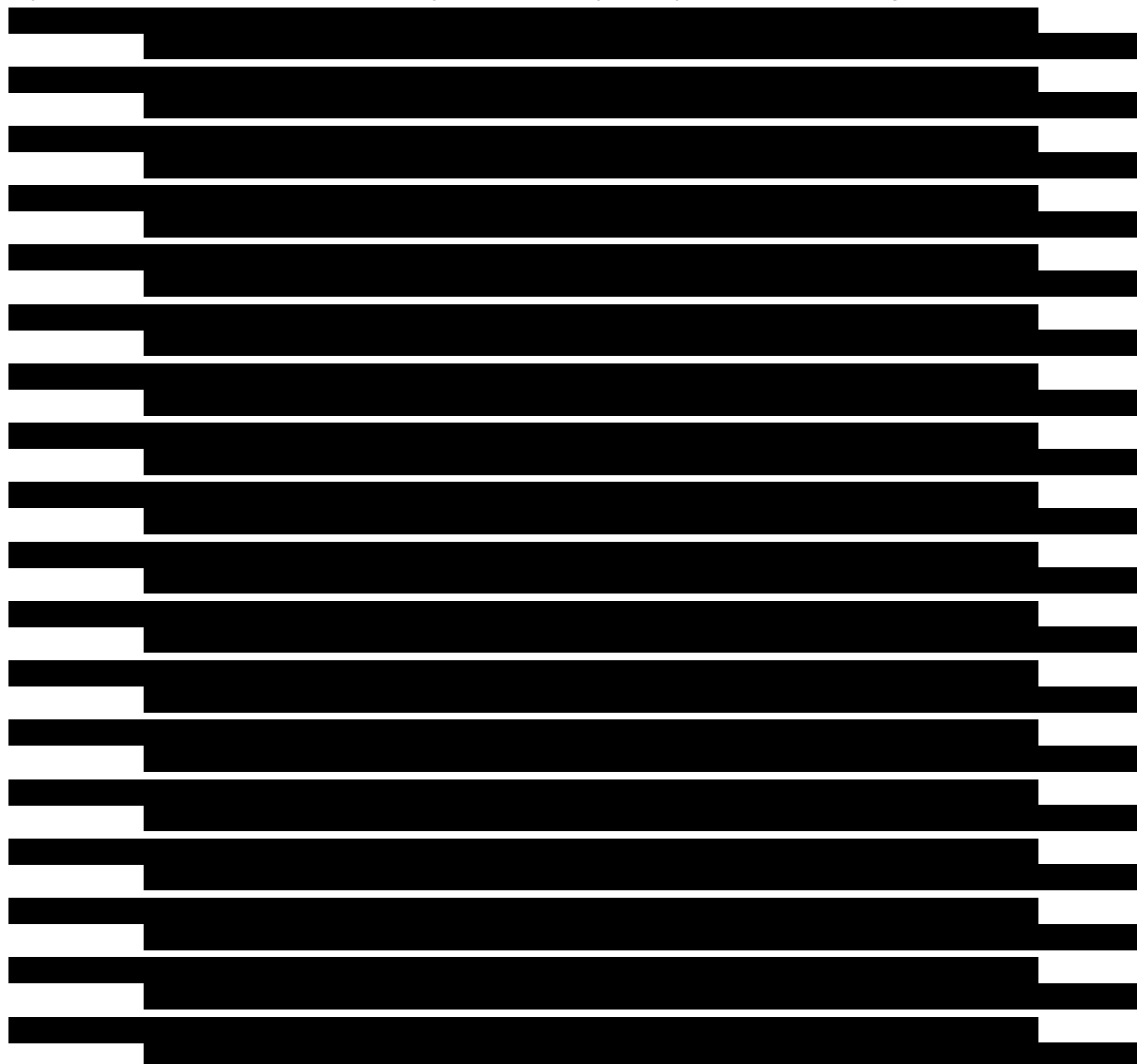




Tabela 1.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami	18
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	25
Tabela 3.	Dawkowanie leków biologicznych uwzględnione w analizie.....	25
Tabela 4.	Dawkowanie leków biologicznych – wartości stosowane w analizie.....	27
Tabela 5.	Podsumowanie dotyczące przeprowadzonych porównań pośrednich.....	33
Tabela 6.	Odsetek nieleczonych pacjentów z określonym stopniem zmiany PASI dla wszystkich punktów czasowych wyróżnionych w analizie.....	35
Tabela 7.	Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 dla ADA, ETA i INF w momencie oceny odpowiedzi na leczenie	36
Tabela 8.	Prawdopodobieństwa odpowiedzi na terapię ustekinumabem w 28 tygodniu leczenia.....	37
Tabela 9.	Czas trwania leczenia biologicznego w odnalezionych badaniach.....	41
Tabela 10.	Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza podstawowa.....	43
Tabela 11.	Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza wrażliwości	44
Tabela 12.	Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania remisji po uzyskaniu remisji.....	46
Tabela 13.	Współczynniki śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą.....	47
Tabela 14.	Zmiany użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	49
Tabela 15.	Zależność odpowiedzi w skali PASI i wyniku DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 8).....	51
Tabela 16.	Zależność liniowa EQ-5D i DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 8).....	51
Tabela 17.	Zmiana użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie	52
Tabela 18.	Bazowa użyteczność stanu zdrowia w populacji docelowej – analiza podstawowa	53
Tabela 19.	Bazowa użyteczność stanu zdrowia w populacji docelowej - scenariusz 8 analizy wrażliwości.....	54



Tabela 22.	Ceny etanerceptu i ustekinumabu uwzględnione w analizie.....	56
Tabela 23.	Koszty 1 mg etanerceptu i ustekinumabu uwzględnione w analizie	57
Tabela 24.	Dane dotyczące ceny infliksymabu uzyskane z zamówień publicznych.....	57
Tabela 25.	Koszt 1 mg infliksymabu uwzględniony w analizie	58
Tabela 26.	Koszty podania leków.....	58
Tabela 27.	Koszty monitorowania terapii.....	59
Tabela 28.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	59
Tabela 29.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem	60
Tabela 30.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem	61
Tabela 31.	Koszty monitorowania terapii wspomagającej.....	61
Tabela 32.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	70

[Redacted Table of Contents]

Tabela 42. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości87

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ADA (z uwzględnieniem RSS),
perspektywa płatnika publicznego.....88

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ETA 50 mg, perspektywa płatnika
publicznego89

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ETA 100 mg, perspektywa płatnika
publicznego90

Tabela 46. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – INF, perspektywa płatnika publicznego90

Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – UST, perspektywa płatnika publicznego91

Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne (z uwzględnieniem
RSS), perspektywa płatnika publicznego93

Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ADA (bez RSS), perspektywa płatnika
publicznego96

Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne (bez RSS),
perspektywa płatnika publicznego.....97

[Redacted Table of Contents]

Tabela 57. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości106

[Redacted Table of Contents]

Tabela 60. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w
rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku138

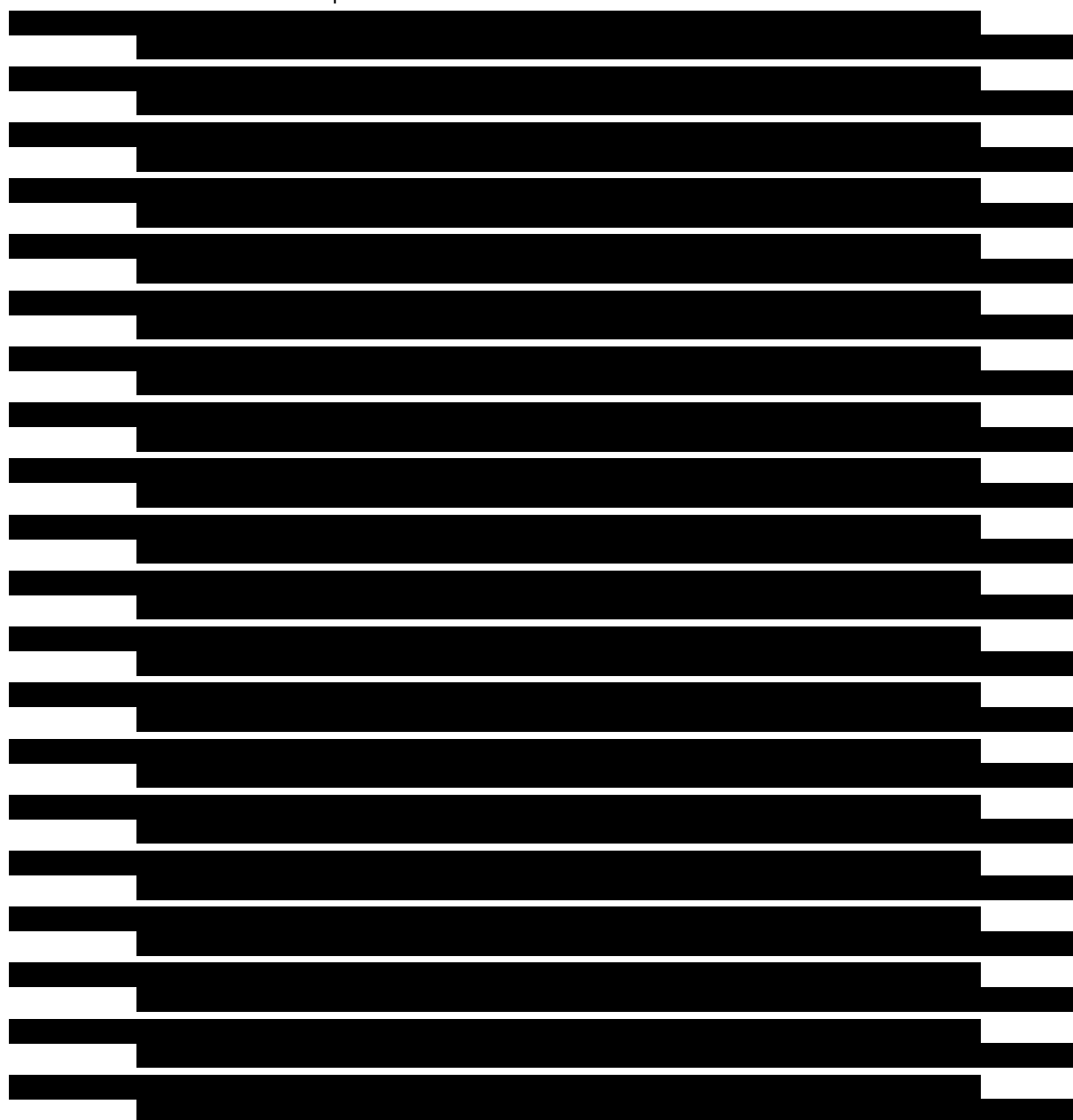
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu
zdrowotnego w bazie MEDLINE.....141

Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu
zdrowotnego w bazach CEARRegistry oraz ISPOR.....141

Tabela 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu
zdrowotnego w bazie NHS Evidence142

Tabela 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu
zdrowotnego w bazie AOTMiT142

Tabela 65.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach DARE, CADTH, PBAC, SMC.....	142
Tabela 66.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	145
Tabela 67.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline	153
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEARRegistry.....	153
Tabela 69.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności włączonych do analizy	156
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania terapii biologicznej oraz czasu trwania remisji u pacjentów z łuszczycą pospolitą.....	160
Tabela 71.	Charakterystyka badań prezentujących dane dotyczące czasu trwania terapii lekami biologicznymi uwzględnionymi w obliczeniach analizy ekonomicznej.....	161
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą.....	162
Tabela 73.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	162
Tabela 74.	Badania uwzględnione w metaanalizie MTC	165
Tabela 75.	Zestawienie parametrów w modelu	166
Tabela 76.	Zestawienie wartości parametrów w modelu	169



[Redacted content]

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 60.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2015 roku (rozdział 2.10)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4, 5, 14.9
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4, 5, 14.9
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4, 5, 14.7
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 4, 5, 14.7

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.11
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 2.9, 14.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 4.3, 5.2, 14.9
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.1 i 14.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

14. ANEKS

14.1. Przegląd analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- bazę MEDLINE (przez PubMed) [148],
- bazę CEA Registry [149],
- bazę NHS Evidence [150],
- bazę ISPOR [151],
- bazę AOTMiT [152].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dniami 23 stycznia 2015 oraz 20 marca 2015 r. za pomocą odpowiednich strategii wyszukiwania. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono kolejno w poniższych tabelach (Tabela 61, Tabela 62, Tabela 63).

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	264
#3	adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR infliximab OR remicade OR ustekinumab OR stelara OR anti-TNF OR biologic OR "TNFR-Fc-fusion protein" OR "d2e7 antibody"	1 244 695
#2	psoriasis OR psoriasis OR psoriatic OR psoria*	39 577
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discret event simulation" OR "economic review"	935 149
Data przeszukania: 20 marca 2015 roku		

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAREgistry oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
		CEAR	ISPOR ^a
1	psoriasis	18	122
2	adalimumab	26	227

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
3	humira	3	2
4	etanercept	35	243
5	enbrel	4	4
6	infiximab	54	245
7	remicade	5	4
8	ustekinumab	1	36
9	stelara	0	0
10	anti-TNF	13	114
11	TNF	33	332
12	biologic	64	175

Data przeszukania: 23 stycznia 2015 roku

a) w bazie ISPOR zawężono poszukiwania do prac będących analizami ekonomicznymi lub kosztowymi (cost studies) oraz wystąpienia słowa klucz w abstrakcie publikacji

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NHS Evidence

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	psoriasis AND (adalimumab OR etanercept OR infiximab OR ustekinumab)	27

Data przeszukania: 23 stycznia 2015 roku

wyszukiwanie przeprowadzone z zawężeniem do publikacji HTA

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie AOTMiT

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	Łuszczycza	12
2	Adalimumab	24
3	Humira	20

Data przeszukania: 4 lutego 2015 roku

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach DARE, CADTH, PBAC, SMC

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	DARE	CADTH	PBAC	SMC
1	psoriasis	102	7	193	37
2	adalimumab	70	12	206	14

Data przeszukania: 23 stycznia 2015 roku

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 2748 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na

poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 82 pozycje (po uwzględnieniu prac odnalezionych w oparciu o cytowane źródła).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 34 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leczenia biologicznego w populacji pacjentów z łuszczycą. Do analizy dopuszczono wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne przeprowadzone w populacji pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. W większości odnalezionych analiz umiarkowana łuszczycą obejmowała pacjentów z wartością współczynnika ██████████ (o ile zdefiniowano).

Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na Rysunek 3.

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych

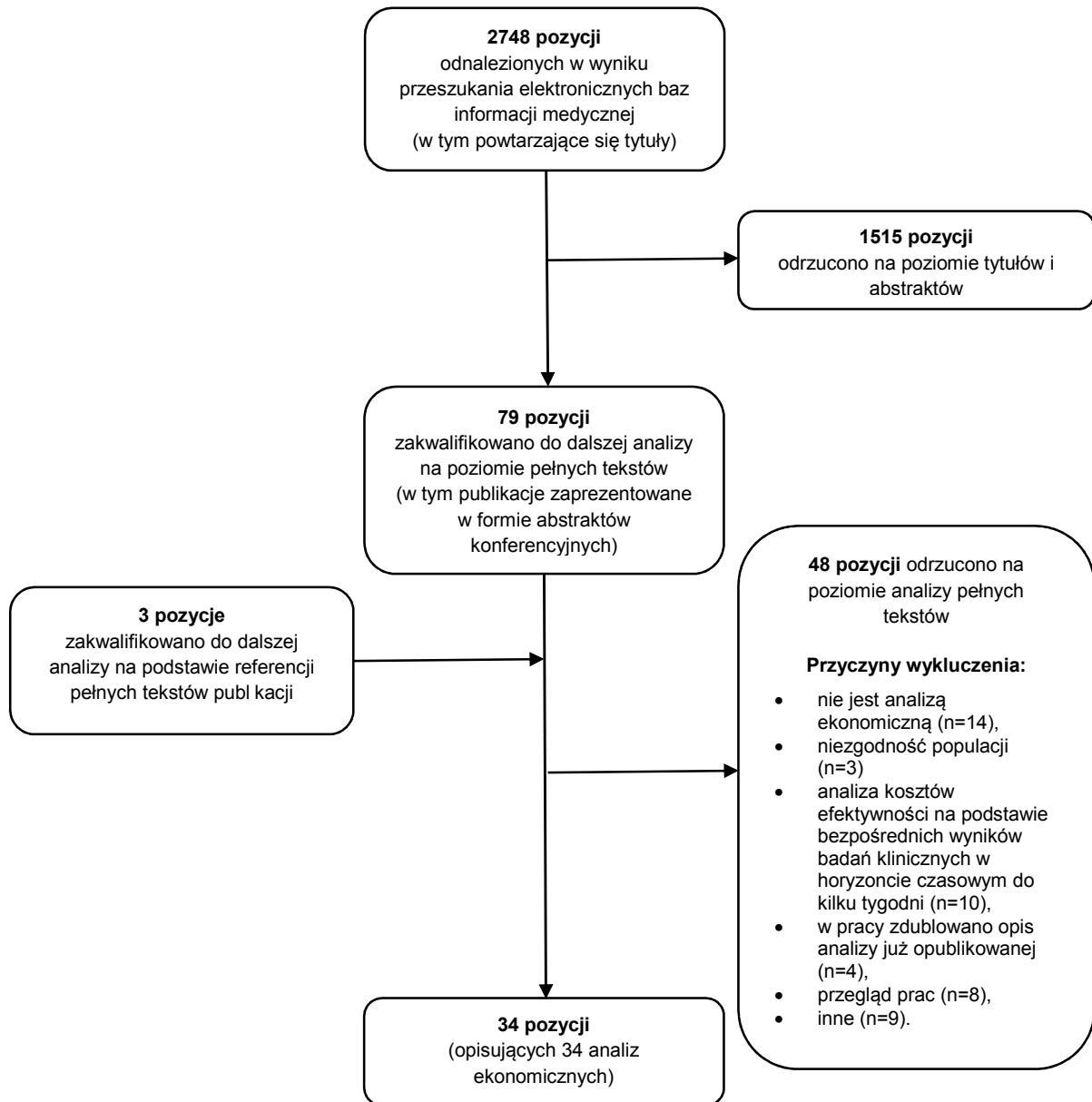


Tabela 66.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Analiza ekonomiczna do zlecenia 009/2015 [106] CUA i CMA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą nieodpowiadający na leczenie systemowe i naświetlanie	1. Infliksymab, 2. Adalimumab, 3. Ustekinumab, 4. Etanercept	Model Markowa	Dożywotni, 4 tygodnie	Polska, płatnik publiczny oraz płatnik publiczny i pacjenci	Zyskane QALY: 1. 12,91 2. 12,89 3. 12,95 4. 12,70 ICUR (PLN/QALY) (płatnik publiczny): 1 vs 2: 2 858 637 zł 1 vs 3: 1 dominuje 1 vs 4: 199 192 zł ICUR (PLN/QALY) (płatnik publiczny i pacjent, względem (1)): 1 vs 2: 2 849 929 zł 1 vs 3: 1 dominuje 1 vs 4: 194 910 zł	3,5%
Brazier 2009 [76] CUA	Dorośli pacjenci z ciężką łuszczycą pospolitą nieodpowiadający na leczenie systemowe i fototerapię	1. Etanercept, 2. Ustekinumab	Model Markowa (na podstawie York Model)	10 lat, 3 miesiące	Kanada, Płatnik publiczny	QALY (średnioroczne): 1. 0,1419 2. 0,1494	5%
Carretero 2009 [77] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą	1. Adalimumab, 2. Etanercept 25 mg, 3. Etanercept 50 mg, 4. Infliksymab, 5. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat, 1 rok	Hiszpania, Płatnik publiczny	Różnice QALY względem (5): 1. 0,173 2. 0,100 3. 0,151 4. 0,216	bd

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Chi 2013 [124] CEA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Etanercept, 2. Adalimumab, 3. Ustekinumab 45 mg, 4. Infliksymab, 5. Ustekinumab 90 mg, 6. Placebo	bd	6 miesięcy	Tajwan, bd	ICER (\$/PASI75): 1: zdominowany 2 vs 6: \$21 315 3 vs 2: \$83 950 4 vs 3: \$68 175 5 vs 4: \$1 384 900	bd
Colombo 2009 [128] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą nieodpowiadający lub mający przeciwwskazania do leczenia systemowego	1. Etanercept 25 mg 2xtyg., 2. Leczenie podstawowe	Model Markowa (na podstawie York Model)	10 lat, 12 tygodni	Włochy, Płatnik publiczny	QALY: Pacjenci z PASI ≥ 10 1. 6,778 2. 6,549 Pacjenci z PASI ≥ 20 1. 6,332 2. 6,100	3,5%
Goldberg 2008 ^a [123] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Adalimumab, 2. Etanercept, 3. Infliksymab	Model Markowa	1 rok, 12 tygodni	USA, Płatnik publiczny	ICER (\$/PASI75): 1. 29 862 \$ 2. 31 773 \$ 3. 36 655 \$	bd
Gospodarevskaya 2009 [78] / NICE guidance [150]	Pacjenci z PASI > 10 lub DLQI > 10 nieodpowiadający lub mający przeciwwskazania do leczenia systemowego	1. Adalimumab, 2. Etanercept 25 mg, 3. Etanercept 50 mg, 4. Etanercept 25 mg ciągly, 5. Ustekinumab, 6. Leczenie wspomagające	Model ekonomiczny na podstawie York Model	bd.	UK, Płatnik publiczny	QALY (różnica): 5 vs 6: 0,156	bd
Greiner 2009 [118] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą nieodpowiadający na leczenie systemowe lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia	1. Adalimumab, 2. Etanercept, 3. Infliksymab, 4. Alefacept, 5. Efalizumab	Drzewo decyzyjne	36 tygodni	Szwajcaria, Płatnik publiczny	ICER (CHF/PASI75): 3. 29 254 CHF 1. 35 399 CHF 2. 29 826 CHF 3. 48 762 CHF 4. 32 771 CHF	0%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Hankin 2005 [119] CEA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Infliksymab, 2. Etanercept 50 mg 2xtyg. ^a	bd	1 rok	USA, Płatnik publiczny	ICER (\$/PASI50): 1. 15 954 \$ 2. 16 487 \$ ICER (\$/PASI75): 1. 23 946 \$ 2. 24 717 \$	bd
Heinen-Kammerer 2007 [129] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą (PASI > 10 i DLQI > 10)	1. Etanercept 25 mg 2xtyg., 2. Leczenie miejscowe	Model Markowa	10 lat, 4 tygodnie	Niemcy, Poszerzona perspektywa płatnika	QALY (względem braku leczenia) PASI i DLQI >10: 1. 0,96 2. 0,82 PASI i DLQI > 15: 1. 1,34 2. 1,13 PASI i DLQI > 20: 1. 1,74 2. 1,37	bd
Tangwongsiri 2014 [125] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej	1. Infliximab, 2. Etanercept, 3. Ustekinumab	Model Markowa	10 lat, 3 miesiące	Tajlandia	Odpowiedź PASI75: 1. 78,85% 2. 51,17% 3. 68,90% Odpowiedź PASI90: 1. 52,29% 2. 23,62% 3. 40,02% QALY/rok: 1. 0,1448 2. 0,1392 3. 0,1564	3%
Knight 2012 [79] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą	1. Adalimumab, 2. Etanercept 50 mg 1xtyg., 3. Leczenie miejscowe	Model Markowa	10 lat, 12 tygodni	Szwecja, Perspektywa społeczna	QALY: 1. 6,74 2. 6,56 3. 5,97	5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Lloyd 2009 [130] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą	1. Etanercept 25 mg 2xtyg, 2. Etanercept 50 mg 2xtyg, 3. Leczenie miejscowe	Model Markowa	10 lat, 4 tygodnie	UK, Płatnik publiczny	Zyskane QALY (względem braku leczenia): 1. 1,37 2. 1,61 3. 0,70	3,5%
Loveman 2007 [80] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą	1. Infliksymab, 25 mg 2xtyg 3. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat	UK, Płatnik publiczny	Różnica QALY: 1 vs 2: 0,205	3,5%
Marcellusi 2012 [140] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Adalimumab, 2. Ustekinumab 90mg, 3. Ustekinumab 45mg, 4. Infliximab, 5. Etanercept 50mg, 6. Etanercept 25mg	Drzewo decyzyjne	10 lat	Włochy, Płatnik publiczny	Uzyskane QALY: 1. 0,248 2. 0,258 3. 0,252 4. 0,267 5. 0,221 ICUR (€/QALY) względem braku leczenia 1. € 52 583,24 2. € 52 846,01 3. € 54 997,35 4. € 56 141,13 5. € 77 611,31 6. € 78 194,02 ICUR (€/QALY) względem (1): 2. € 57 052,34 3. € 140 444,92 4. € 86 794,25 5. 1 dominuje 6. 1 dominuje	bd
Morais 2010 [120] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Adalimumab, 2. Etanercept, 3. Infliksymab, 4. Ustekinumab	Efekty zdrowotne: metaanaliza badań klinicznych	1 rok	Brazylia, Płatnik publiczny	Odpowiedź PASI75: 1. 59,0% 2. 52,2% 3. 80,5% 4. 75,0%	bd

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Obando 2014 [139] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Ustekinumab 45mg, 2. Etanercept 50mg	Model Markowa	10 lat	Kostaryka, płatnik publiczny	Odpowiedź PASI75: 1. 67,5% 2. 56,8% Odpowiedź PASI90: 1. 36,4% 2. 23,1% QALY: 1. 3,85 2. 3,58 ICUR (\$/QALY): 1 vs 2: \$20 186	3,5%
PBAC Consideration Stelara (ustekinumab) 2009 [141] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą	1. Ustekinumab, 2. Etanercept 100mg, 3. Etanercept 50mg, 4. Infliximab	bd	5 lat	Australia	ICUR (\$/QALY): 1 vs 3: \$15 000–\$45 000	bd
PBAC Consideration Remicade (infliximab) 2006 [142] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą	1. Infliksymab, 2. Efalizumab	bd	254 tygodnie	Australia	ICUR (\$/QALY): \$15 000–\$45 000	bd
PBAC Consideration Enbrel (etanercept) 2006 [144] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą	1. Etanercept 25mg, 2. Brak leczenia	bd	bd	Australia	ICUR (\$/QALY): \$15 000–\$45 000	bd
PBAC Consideration Humira (adalimumab) 2013 [138] CUA	Pacjenci z umiarkowaną (10≤PASI≤15) łuszczycą po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii innych niż biologiczna	1. Adalimumab, 2. Brak leczenia	Model Markowa	10 lat	Australia	ICUR (\$/QALY): \$15 000–\$45 000	bd

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Pan 2011 [131] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą nieodpowiadający na co najmniej jedno leczenie systemowe lub fototerapię	1. Etanercept, 2. Ustekinumab	Model Markowa	10 lat, 3 miesiące	Kanada, Płatnik publiczny	Średni czas trwania terapii: 1. 2,35 lat 2. 2,77 lat Różnica QALY (roczna): 2 vs 1: 0,0046	5%
Riveros 2013 [126] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Adalimumab, 2. Etanercept, 3. Infliximab, 4. Ustekinumab	Model Markowa	3 lata, 3 miesiące	Brazylia, Płatnik publiczny	Odpowiedź PASI75: 1. 53,52% 2. 50,51% 3. 20,45% 4. 70,79% Odpowiedź PASI90: 1. 33,57% 2. 22,79% 3. 16,79% 4. 30,75%	bd
Ruano 2013 [143] CMA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	1. Etanercept, 2. Adalimumab	Analiza kosztów	1 rok	Hiszpania, perspektywa społeczna	Odpowiedź PASI75: 1. 80,0% 2. 85,7%	–
Sawyer 2014 [137] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą po niepowodzeniu terapii biologicznej	1. Leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) 2. Terapia objawowa	Drzewo decyzyjne + model Markowa	10 lat, 1 rok	UK, Płatnik publiczny	QALY: 1. 0,804 2. 0,479 1 vs 2: 0,325 ICER (£/QALY): 1 vs 2: 17 681 £	3,5%
SMC infliksymab^b [132] CUA	Pacjenci z łuszczycą	1. Etanercept 25 mg 2xtyg. Terapia ciągła 2. Etanercept 25 mg terapia przerywana 3. Infliksymab	Model opracowany na podstawie wytycznych NICE	10 lat	Szkocja	ICER (£/PASI75): 3 vs 1: 27 354 £ 3 vs 2: 34 196 £	bd

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
SMC ustekinumab^b [133] CUA	Pacjenci z łuszczycą	1. Etanercept 25 mg ciągły 2. Etanercept 50 mg ciągły 3. Etanercept 25 mg 4. Ustekinumab	Model opracowany na podstawie wytycznych NICE	10 lat	Szkocja	Różnice QALY: 4 vs 1: 0,0154 4 vs 2: 0,008 4 vs 3: 0,0233 ICER (€/PASI75): 4 vs 1: 97 063 £ 4 vs 2: 127 267 £ 4 vs 3: 99 743 £	bd
Tang 2007 [121] CEA	Pacjenci z łuszczycą	1. Etanercept, 2. Infliksymab	Drzewo decyzyjne	1 rok	USA, b.d	Odpowiedź PASI50: 1. 78,5% 2. 89,4%	bd
Turner 2007 [134] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą oraz z przeciwwskazaniem, brakiem odpowiedzi, lub brakiem tolerancji na inne niż biologiczne leczenie systemowe	1. Adalimumab, 2. Etanercept 25 mg, 3. Etanercept 50 mg 4. Infliksymab, 5. Efalizumab 6. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat, 1 rok	UK, Płatnik publiczny	Różnice QALY względem (6): 1. 0,164 2. 0,110 3. 0,123 4. 0,182 5. 0,124	3,5%
Vargas-Valencia 2011 [122] CEA, CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Adalimumab, 2. Etanercept, 3. Infliksymab, 4. Ustekinumab	Drzewo decyzyjne	2 lata	Meksyk, Płatnik instytucjonalny	Odpowiedź PASI75: 1. 59,0% 2. 62,1% 3. 62,7% 4. 64,5% QALY: 1. 1,5554 2. 1,5633 3. 1,5650 4. 1,5695	5%
Verma 2010 [135] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Etanercept, 2. Ustekinumab	Model Markowa	5 lat, 12 tygodni	USA, Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny)	Różnica QALY: 1 vs 2: -0,23	3,5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
Wang 2014 [127] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Etanercept, 2. Adalimumab, 3. Ustekinumab, 4. Leczenie konwencjonalne	bd	2 lata	Tajwan, Płatnik publiczny	ICER(\$/PASI75) względem (4) po roku: 1. \$39 709 2. \$23 711 3. \$26 329 ICER(\$/PASI75) względem (4) po dwóch latach: 1. \$71 973 2. \$62 665 3. \$52 657	bd
Webber 2009 [136] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (PASI i DLQI ≥ 10)	1. Adalimumab 2. Etanercept, 3. Infliksymab 4. Leczenie miejscowe	Drzewo decyzyjne	10 lat	UK, Płatnik publiczny	ICER (£/QALY) względem (4): 1. 17 975 £ 2. 12 600 £ 3. 44 377 £	bd
Woolacott 2006 (York Model) [82] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Etanercept 25 mg 2. Etanercept 50 mg 3. Efalizumab 4. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat, 1 rok	UK, Płatnik publiczny	Różnice QALY względem (4) 1. 0,116 2. 0,123 3. 0,112	1,5%

a) w analizie uwzględniono inne komparatory, nie są one jednak interwencjami ocenianymi w niniejszej analizie;

b) na podstawie dokumentu podsumowującego charakterystykę produktu opublikowanego przez Scottish Medicine Consortium (SMC). Brak dokładnego opisu wszystkich założeń analizy; NICE – brytyjska agencja oceny technologii medycznych.

14.2. Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczycą przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- bazę MEDLINE (przez PubMed) [148],
- bazę CEA Registry [149].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 30 marca 2015. Zaimplementowana strategia w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową odnoszące się do terminów „użyteczności” oraz „jakości życia”. Bazę CEAR przeszukano po słowie klucz określającym jednostkę chorobową. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w obu bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 67, Tabela 68).

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	607
#3	DLQI OR "dermatology life quality index" OR PASI OR "psoriasis area and severity index"	3 143
#2	utilities OR utility or SF-36 or SF36 OR "SF 36" OR SF-6D OR EuroQol OR EQ5D or EQ-5D OR "EQ 5D" OR QoL OR QALY OR QUALY OR QLY OR Quality-of-Life OR preferences OR TTO OR "time trade off" OR SG OR "standard gamble"	431 637
#1	psoriasis OR psoriasis OR psoriatic OR psoria*	39 577
Data przeszukania: 30 marca 2015 roku		

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEARRegistry

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	psoriasis	18
2	PASI	11
3	DLQI	3
Data przeszukania: 30 marca 2015 roku		

W wyniku systematycznego przeszukania obu baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 639 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania (w tym przeszukanie referencji odnalezionych przeglądów badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia). Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 112 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 29 publikacji. Na ich podstawie wyznaczono zależności między odpowiedzią PASI a zmianą użyteczności stanu zdrowia oraz między zmianą wartości współczynnika DLQI a zmianą użyteczności stanu zdrowia. Pozwoliły także na wyznaczenie średniej bazowej wartości użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Na Rysunek 4 przedstawiono dokładny sposób selekcji odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego prac. W Tabeli 69 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji włączonych do analizy. W tabeli tej scharakteryzowano także badania włączone do analizy w zakresie wyznaczenia wartości użyteczności odnalezione w ramach innych przeszukań niż opisanych w niniejszym rozdziale.

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych

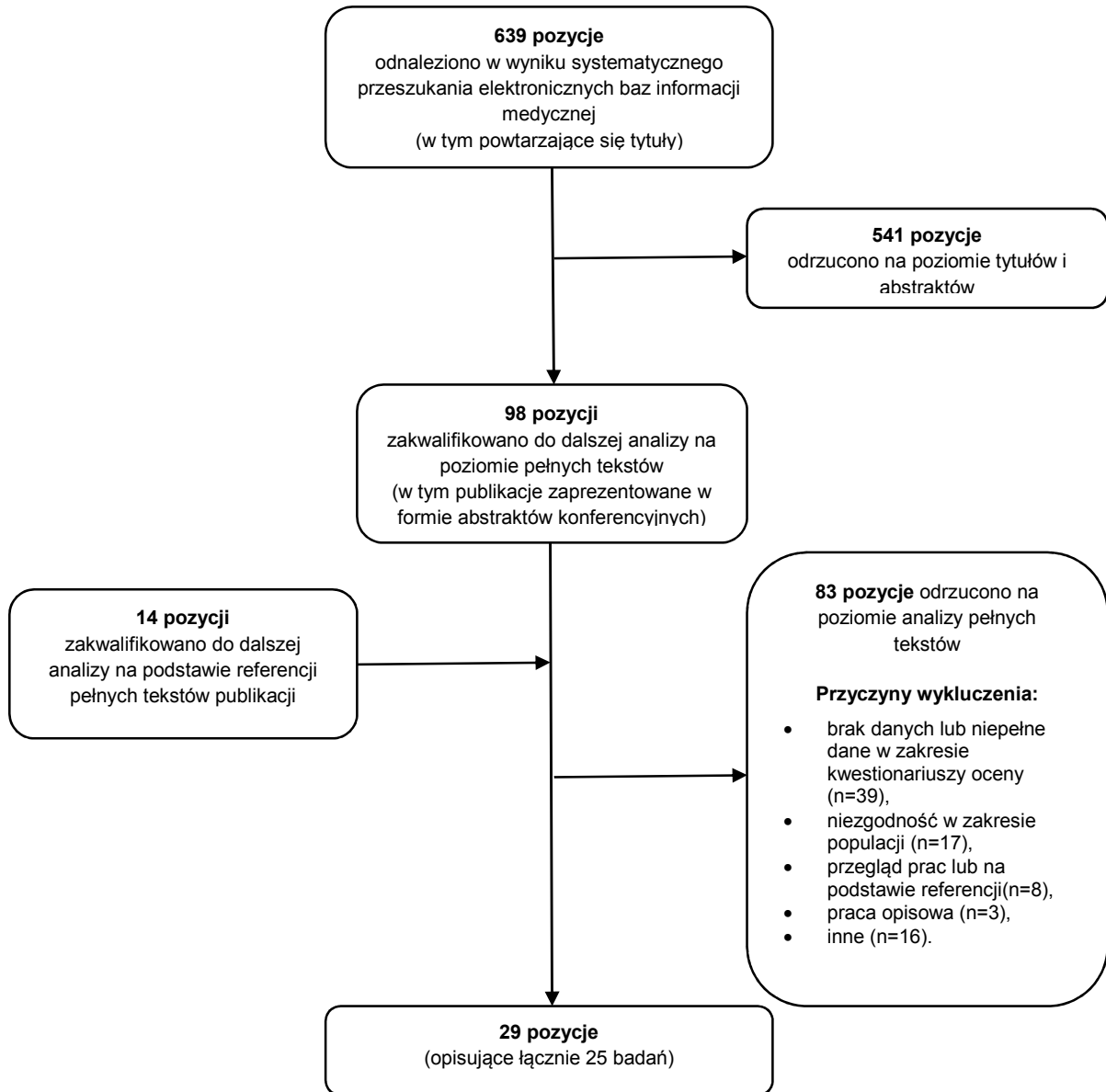


Tabela 69.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności włączonych do analizy

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
Dauden 2009 [67], Luger 2009 [68]	<p>Badana grupa: dorośli pacjenci z aktywną, klinicznie stabilną przewlekłą łuszczycą plackowatą oraz BSA > 10 i PGA > 2, którzy mieli przeciwwskazania lub przestali odpowiadać na leczenie metotreksatem, cyklosporyną, fumaratem lub psoralenem połączonym z naświetlaniem promieniami UVA</p> <p>Zastosowana interwencja: etanercept – terapia ciągła vs przerywana</p> <p>Typ badania: otwarte, wieloośrodkowe badanie randomizowane, mające na celu ocenę etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej prowadzone w 118 ośrodkach medycznych w Europie i jednym w Turcji</p> <p>Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI, DLQI, EQ-5D oraz SF-36; zmiany w wartościach współczynników DLQI, EQ-5D i SF-36 w trakcie leczenia</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach z powodu braku możliwości wyznaczenia zależności jakości życia od odpowiedzi na leczenie.</p>
Ellis 2003 [83]	<p>Badana grupa: pacjenci z przewlekłą łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, zdiagnozowaną co najmniej od roku, z niepowodzeniem leczenia systemowego, ze współczynnikiem BSA > 10</p> <p>Zastosowana interwencja: alefacept vs placebo</p> <p>Typ badania: prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, prowadzone równoległe w 22 ośrodkach w USA</p> <p>Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI, SF-36 i DLQI; zmiany w wartościach DLQI oraz SF-36 w zależności od odpowiedzi PASI</p>	<p>W obliczeniach uwzględniono wyniki większego badania.</p>
Feldman 2004 [84]	<p>Badana grupa: pacjenci w wieku co najmniej 16 lat, z łuszczycą zdiagnozowaną przynajmniej od roku, z BSA > 10 oraz liczbą limfocytów T CD4+ powyżej dolnej granicy normy</p> <p>Zastosowana interwencja: alefacept vs placebo</p> <p>Typ badania: wieloośrodkowe, prospektywne badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie</p> <p>Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników DLQI, SF-36; zmiany w wartościach SF-36, zależność PASI vs DLQI</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach z powodu braku możliwości wyznaczenia zależności jakości życia od odpowiedzi na leczenie.</p>
Fernandez-Penas 2012 [69]	<p>Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą, niezależnie od stopnia ciężkości choroby</p> <p>Typ badania: prospektywne, obserwacyjne badanie wieloośrodkowe</p> <p>Punkty końcowe badania: zależności PASI vs DLQI, PASI vs SF-36</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach. Dla zależności PASI i DLQI skorzystano z większego badania. Zależności PASI vs SF-36 nie uwzględniono w końcowych obliczeniach.</p>
Finlay 2003 [85]	<p>Badana grupa: pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, z łuszczycą zdiagnozowaną co najmniej od roku, ze współczynnikiem BSA > 10 oraz liczbą limfocytów T CD4+ powyżej dolnej granicy normy</p> <p>Zastosowana interwencja: alefacept vs placebo</p> <p>Typ badania: międzynarodowe (63 miasta z Europy, USA i Kanady), podwójnie zaślepienie badanie randomizowane</p> <p>Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników DLQI, SF-36; zależność PASI vs DLQI, skorygowana średnia zmiana w DLQI oraz SF-36</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach z powodu braku możliwości wyznaczenia zależności jakości życia od odpowiedzi na leczenie.</p>

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
<p>Heredi 2014 [153]</p>	<p>Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, leczeni od co najmniej 12 miesięcy, z wartościami współczynników DLQI powyżej 10 lub PASI powyżej 10</p> <hr/> <p>Typ badania: badanie kwestionariuszowe</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: zależność pomiędzy współczynnikami DLQI, EQ-5D oraz PASI</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na małą dokładność wyników (współczynniki zależności z dokładnością do jednego miejsca po przecinku)</p>
<p>Krenzer 2011 [86]</p>	<p>Badana grupa: pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim</p> <hr/> <p>Zastosowana interwencja: leki biologiczne</p> <hr/> <p>Typ badania: krajowe (Niemcy), nieinterwencyjne, badanie obserwacyjne</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI i DLQI; korelacje pomiędzy PASI a DLQI oraz pomiędzy zmianami w PASI i zmianami w DLQI</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach. Brak możliwości wyznaczenia szukanych zależności.</p>
<p>Lambert 2012 [95]</p>	<p>Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą (wszystkie stopnie zaawansowania)</p> <hr/> <p>Typ badania: badanie kwestionariuszowe</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: bazowe wartości EQ-5D ogółem oraz w podziale na stopień zaawansowania choroby określony w skali PGA.</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w obliczeniach.</p>
<p>Lebwohl 2010 [87]</p>	<p>Badana grupa: pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, z łuszczycą plackowatą zdiagnozowaną co najmniej od pół roku, bez przeciwwskazań do fototerapii lub leczenia systemowego, ze współczynnikami BSA > 10 oraz PASI > 12</p> <hr/> <p>Zastosowana interwencja: ustekinumab vs placebo</p> <hr/> <p>Typ badania: faza III, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane, wieloośrodkowe, prowadzone w USA, Kanadzie i Belgii</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI, DLQI i SF-36 oraz zmiany ich wartości w trakcie leczenia; korelacje pomiędzy PASI a DLQI oraz pomiędzy zmianami w PASI i zmianami w DLQI, zmiana w wartościach współczynnika SF-36</p>	<p>W obliczeniach uwzględniono wyniki większego badania.</p>
<p>Lundberg 1999 [64]</p>	<p>Badana grupa: pacjenci z łuszczycą (około 2/3 badanych) lub atopowym zapaleniem skóry, w wieku od 17 do 73 lat</p> <hr/> <p>Typ badania: prospektywne badanie ankietowe</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: wartości współczynników SF-36, DLQI; korelacje pomiędzy TTO a DLQI, TTO a SF-36, SG a DLQI, SG a SF-36</p>	<p>Sposób prezentacji wyników nie pozwolił na wyznaczenie użyteczności wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu na podstawie TTO.</p>
<p>Mattei 2013 [88]</p>	<p>Badana grupa: pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim</p> <hr/> <p>Typ badania: przegląd systematyczny badań określających zależność między PASI i DLQI</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: wartości współczynników PASI i DLQI oraz zależność między zmianą DLQI a odpowiedzią PASI</p>	<p>Badanie nieuwzględnione w analizie. Wyniki tylko dla trzech punktów końcowych, w analizie wykorzystane badanie z dokładniejszymi zależnościami.</p>
<p>Norlin 2012 [93]</p>	<p>Badana grupa: pacjenci z łuszczycą zarejestrowani w bazie PsoReg</p> <hr/> <p>Zastosowana interwencja: leczenie systemowe</p> <hr/> <p>Typ badania: krajowe (Szwecja), obserwacyjne badanie kohortowe</p> <hr/> <p>Punkty końcowe badania: wartości średnie współczynników PASI i DLQI, zależności pomiędzy EQ-5D, DLQI, PASI a wiekiem i płcią, zależność DLQI vs EQ-5D</p>	<p>Badanie uwzględnione w analizie wrażliwości do wyznaczenia zależności DLQI i EQ-5D</p>

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
Badania grupa: pacjenci z łuszczycą		
Palotai 2010^b [98]	Typ badania: epidemiologiczne	Uwzględnione w analizie wrażliwości
	Cel badania: charakterystyka pacjentów z łuszczycą oraz analiza sposobu postępowania z chorymi	
	Dane zastosowane w analizie: wartość początkowa współczynnika DLQI	
Poulin 2014 [89]	Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, z powierzchnią ciała zajęta chorobą min. 10%, wartość współczynnika PASI co najmniej 12	Badanie nieuwzględnione w analizie. Wyniki tylko dla czterech punktów końcowych, w analizie wykorzystane badanie z dokładniejszymi zależnościami.
	Zastosowana interwencja: adalimumab vs placebo	
	Typ badania: 52-tygodniowe, trójfazowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie	
Punkty końcowe badania: wartości współczynników PASI, zależność DLQI od zmiany PASI		
Revicki 2008 [72], Revicki 2008a [154], Revicki 2007 [71]	Badana grupa: dorośli pacjenci z klinicznie stabilną (od co najmniej dwóch miesięcy) łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, zdiagnozowaną co najmniej od pół roku oraz wartościami współczynników BSA > 10 oraz PASI > 10	Badanie uwzględnione w analizie wrażliwości do uzyskania zależności pomiędzy zmianą DLQI a odpowiedzią PASI
	Zastosowana interwencja: adalimumab vs metotreksat vs placebo	
	Typ badania: 16-tygodniowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie z 36-tygodniowym otwartym przedłużeniem	
	Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI, DLQI, SF-36, zmiany w DLQI, EQ-5D i SF-36 w trakcie leczenia, zależność pomiędzy zmianą DLQI i zmianą SF-36 a odpowiedzią PASI	
Dane zastosowane w analizie: zależność PASI vs DLQI		
Schöffski 2007 [73]	Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, leczeni od co najmniej roku, z wartościami współczynników BSA powyżej 10 oraz PASI powyżej 12, ubezpieczeni ustawowo	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach z powodu braku możliwości wyznaczenia zależności jakości życia od odpowiedzi na leczenie.
	Typ badania: wieloośrodkowe, krajowe (Niemcy), nieinterwencyjne badanie retrospektywne	
	Punkty końcowe badania: wartości początkowe PASI, DLQI, SF-36	
Schiffner 2003 [65]	Badana grupa: pacjenci z łuszczycą w wieku co najmniej 14 lat	Ze względu na rodzaj danych zastosowanych w obliczeniach (brak możliwości wykorzystania danych dotyczących TTO) wyników badania nie uwzględniono w obliczeniach.
	Zastosowana interwencja: synchroniczna balneo-PUVA terapia	
	Typ badania: prospektywne badanie ankietowe	
	Punkty końcowe badania: wartości początkowe i zmiana w trakcie leczenia współczynników PASI i TTO	

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
Shikar 2006 [74], Shikar 2007 [94]	Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz współczynnikiem BSA > 5 przez co najmniej rok	Badanie uwzględnione w analizie podstawowej.
	Zastosowana interwencja: adalimumab vs placebo	
	Typ badania: faza II; randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone równolegle, wielośrodkowe badanie kliniczne Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI, DLQI, SF-36, EQ-5D oraz zmiany tych wartości w trakcie leczenia; zależności DLQI vs SF-36, DLQI vs EQ-5D, SF-36 vs EQ-5D, PASI vs DLQI, PASI vs SF-36, PASI vs EQ-5D	
Spandonaro 2014 [76]	Dane zastosowane w analizie: zależność PASI vs EQ-5D, Badana grupa: pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą, z co najmniej roczną przerwą w leczeniu biologicznym	Badanie uwzględnione w analizie podstawowej.
	Typ badania: 6-miesięczne badanie ankietowe	
	Punkty końcowe badania: wartości współczynników PASI, HR-QOL, VAS, QALY	
Tadros 2011 [90]	Dane zastosowane w analizie: bazowa wartość EQ-5D Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą, rdzenni Grecy i członkowie ich rodzin	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach. Zależność PASI vs DLQI można wyznaczyć przy przyjęciu szeregu założeń. W analizie skorzystano a danych nie wymagających tego warunku.
	Typ badania: badanie ankietowe	
	Punkty końcowe badania: zależność PASI vs DLQI	
Touw 2001 [91]	Badana grupa: dorośli pacjenci z przewlekłą łuszczycą z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach z powodu braku możliwości wyznaczenia zależności jakości życia od odpowiedzi na leczenie.
	Zastosowana interwencja: cyklosporyna	
	Typ badania: część otwartego, międzynarodowego, wielośrodkowego badania nad bezpieczeństwem, skutecznością i całkowitymi kosztami leczenia cyklosporyną	
Weiss 2002 [75]	Punkty końcowe badania: wartości początkowe współczynników PASI, DLQI, zmiana w trakcie leczenia Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy uczestniczyli w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym rekombinowanej ludzkiej interleukiny 10 (IL-10)	W badaniu 34% pacjentów miało łagodną postać łuszczycy (PASI < 10).
	Zastosowana interwencja: rekombinowana ludzka interleukina 10 (IL-10)	
	Typ badania: badanie kwestionariuszowe	
Woolacott 2006 [82], Brazier 2009 ^a [76] (model York)	Punkty końcowe badania: wartości współczynników PASI, EQ-5D i SF-36 Publikacja: raport HTA przeprowadzony dla NICE i NSC	Uwzględnione w analizie wrażliwości.
	Cel: ocena skuteczności, tolerancji i opłacalności etanerceptu i efilizumabu w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej w stopniu umiarkowanym lub ciężkim	
	Dane zastosowane w analizie: zależność liniowa EQ-5D i DLQI	

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
	Publikacja: raport HTA przeprowadzony dla NICE i NSC	
Woolacott 2006 [82], Currie 2007 [92] (model Wyeth)	Cel: ocena skuteczności, tolerancji i opłacalności etanerceptu i efilizumabu w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej w stopniu umiarkowanym lub ciężkim	Uwzględnione w analizie wrażliwości.
	Dane zastosowane w analizie: zależność liniowa EQ-5D i DLQI	
	Badana grupa: dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, mieszkańcy Kanady, stopień zaawansowania wyrażony w skali PGA	
Vender 2012 [97]	Zastosowana interwencja: etanercept	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach.
	Typ badania: faza IV; wieloośrodkowe, otwarte, z jednym ramieniem, prospektywne, 12- miesięczne badanie	
	Punkty końcowe badania: bazowe wartości DLQI, EQ-5D	
	Badana grupa: pacjenci z łuszczycą	Sposób prezentacji wyników nie pozwolił na wyznaczenie użyteczności wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu na podstawie TTO.
Zug 1995 [66]	Typ badania: badanie kwestionariuszowe	
	Punkty końcowe badania: użyteczności stanów zdrowia chorych na łuszczycę I-III	

a) praca odnaleziona w ramach przeszukania bazy ISPOR pod kątem analiz ekonomicznych; b) praca odnaleziona w ramach przeszukania bazy Medline w trakcie prac nad analizą BIA dla rozważanego problemu zdrowotnego

14.3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących utraty odpowiedzi na leczenie i czasu trwania remisji

W celu odnalezienia danych dotyczących utraty odpowiedzi na leczenie i czasu trwania remisji u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy popospolitej leczonych biologicznie, przeszukano bazę Medline przez PubMed [148].

Zastosowaną strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 kwietnia 2015 roku.

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania terapii biologicznej oraz czasu trwania remisji u pacjentów z łuszczycą popospolitą

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	334
#4	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 238 884
#3	recurrence OR rebound OR exacerbation OR relapse OR retreatment OR re-treatment OR reinitiation OR withdrawal OR termination OR "time of therapy" OR "time of treatment" OR "time treatment" OR "therapy duration" OR "duration therapy" OR "duration treatment" OR "treatment duration" OR stop OR cessation OR continuat* OR continuation OR interruption OR discontinuat* OR discontinuation OR "drug survival" OR reintroduced OR intermittent OR interruption OR reintroduction OR intermittently OR interrupted	1 840 835

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR infliximab OR remicade OR ustekinumab OR stelara OR anti-TNF OR biologic OR "TNFR-Fc-fusion protein" OR "d2e7 antibody"	1 248 520
#1	psoriasis OR psoriases OR psoriatic OR psoria*	39 658

Data przeszukania: 2 kwietnia 2015

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań wykorzystanych w analizie w zakresie wyznaczenia czasu trwania terapii lekami biologicznymi (czasu do utraty odpowiedzi).

Tabela 71.
Charakterystyka badań prezentujących dane dotyczące czasu trwania terapii lekami biologicznymi uwzględnionymi w obliczeniach analizy ekonomicznej

Badanie	Kraj / rejestr / zasięg badania	Sposób modelowania / definicje	Dostępne krzywe
Esposito 2013 [38]	Włochy, OSCAR study, dane z 3 ośrodków leczenia	Populacja: PASI \geq 10 oraz BSA > 10 oraz niepowodzenie / nietolerancja wcześniejszego leczenia systemowego. Trwanie terapii: czas od momentu rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia; czasowe przerwanie leczenia krótsze niż 3 miesiące nie było traktowane jako dyskontynuacja. Zdarzenia wpływające na przerywanie terapii: brak/utrata efektów zdrowotnych, działania niepożądane; przerywanie leczenia z innych powodów cenzorowane	ADA, ETA, INF; tylko wcześniej nieleczeni biologicznie
Gniadecki 2015 [37]	Dania, rejestr DERMBIO	Populacja: PASI lub DQLI lub BSA > 10 oraz niepowodzenie / nietolerancja wcześniejszego leczenia systemowego. Trwanie terapii: jako przerywanie terapii uwzględniono min. miesięczny okres w czasie którego pacjent nie otrzymywał leczenia. Zdarzenia wpływające na przerywanie terapii: dowolne, uwzględniono: brak/utrata efektów zdrowotnych, działania niepożądane, utrata z badania, decyzja pacjenta, inne.	ADA, ETA, INF, UST; zarówno wcześniej jak i wcześniej nieleczeni biologicznie
Menting 2014 [39]	Holandia, dane z jednego ośrodka leczenia	Populacja: PASI > 10 lub Skindex-29 > 8 oraz niepowodzenie / nietolerancja wcześniejszego leczenia systemowego. Trwanie terapii: łączna liczba dni w czasie których pacjent kontynuuje leczenie biologiczne; czasowe przerwanie leczenia krótsze niż 3 miesiące lub przerwa zgodna z protokołem badania nie były traktowane jako dyskontynuacja. Zdarzenia wpływające na przerywanie terapii: brak/utrata efektów zdrowotnych, działania niepożądane; przerywanie leczenia z innych powodów cenzorowane.	ADA, ETA, INF, UST; w przypadku UST dane jedynie dla wcześniej leczonych biologicznie

14.4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z ciężką postacią łuszczycy pospolitej lekami biologicznymi, przeszukano bazę Medline przez PubMed [148].

Zastosowaną strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6 kwietnia 2015 roku.

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	455
#2	mortality OR "death rate" OR SMR OR "risk of death" OR "survival rate"	934 200
#1	psoriasis OR psoriasis OR psoriatic OR psoria*	39 670

Data przeszukania: 6 kwietnia 2015

14.5. Dane dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów

W celu wyznaczenia średniej masy ciała, średniego wieku oraz odsetka mężczyzn w ocenianej populacji zebrano i uśredniono dane z publikacji zawartych w analizie klinicznej. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie włączone publikacje wraz z liczebnością i charakterystyką uwzględnionych w badaniu grup.

Tabela 73.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Źródło	Interwencja	N	Masa ciała [kg]	Wiek [lata]	Płeć [% kobiet]
Adalimumab					
Asahina 2010	adalimumab (dawka 40 mg 1 x 2 tyg.)	38	69,7	47,8	15.79%
	adalimumab (dawka 80 mg + 40 mg 1 x 2 tyg.)	43	67,4	44,2	18.60%
	adalimumab (dawka 80 mg 1 x 2 tyg.)	42	72	43,5	16.67%
	placebo	46	71,3	43,9	10.87%
Gordon 2006 [17]	placebo	52	94,0	43,0	34.62%
	adalimumab (dawka 40 mg 1 x 1tyg.)	45	93,0	46,0	28.89%
	adalimumab (dawka 40 mg 1 x 2tyg.)	50	99,0	44,0	34.00%
Menter 2008 [18]	placebo	398	94,1	45,4	35.43%
	adalimumab (dawka 40 mg 1 x 2tyg.)	814	92,3	44,1	32.92%
Saurat 2008 [16]	placebo	53	82,6	40,7	33.96%
	metotreksat	110	83,1	41,6	33.64%
	adalimumab (dawka 40 mg 1 x 2tyg.)	108	81,7	42,9	35.19%

Źródło	Interwencja	N	Masa ciała [kg]	Wiek [lata]	Płeć [% kobiet]
Etanercept					
Gottlieb 2003 [23]	placebo	55	90,7	46,5	32.73%
	etanercept (dawka 25 mg 2 x tydz.)	57	91,8	48,2	42.11%
Kerkhof 2008 [20]	placebo	46	79,1	43,6	45.65%
	etanercept (dawka 50 mg 1 x tydz.)	96	83,4	45,9	38.54%
Leonardi 2003 [25]	placebo	166	bd	45,6	36.75%
	etanercept (dawka 25 mg 1 x tydz.)	160	bd	44,4	26.25%
	etanercept (dawka 25 mg 2 x tydz.)	162	bd	45,4	32.72%
	etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)	164	bd	44,8	34.76%
Papp 2005 [22]	placebo	193	bd	44,0 ^a	35.75%
	etanercept (dawka 25 mg 2 x tydz.)	196	bd	46,0 ^a	34.69%
	etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)	194	bd	44,5 ^a	32.99%
Tyring 2007 [27]	placebo	307	bd	45,6	29.64%
	etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)	311	bd	45,8	34.73%
Strober 2011 [155]	placebo	72	92,9	45,0	36.11%
	etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)	139	96,9	45,2	38.85%
	briakinumab (dawka 200 mg 1 x 4tyg.)	139	96,1	44,9	33.09%
Gottlieb 2011 [156]	placebo	68	96,5	44,0	30.88%
	etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)	141	94,5	43,1	30.50%
	briakinumab (dawka 200 mg 1 x 4tyg.)	138	93,2	43,6	35.51%
Bagel 2011 [24]	etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)/etanercept (dawka 50 mg 1 x tydz.)	62	bd	39,0 ^a	46.77%
	placebo/etanercept (dawka 50 mg 2 x tydz.)	62	bd	42,0 ^a	41.94%
Ortonne 2013	etanercept (dawka 50 mg 2 x tyg.)	36	81,1	46,3	27.78%
	etanercept (dawka 50 mg 1 x tyg.)	33	82,4	45,4	27.27%
Strohal 2012	etanercept (dawka 50 mg 1 x tyg.)	137	86,6	43,9	26.28%
	etanercept (dawka 50 mg 2 x tyg.)	136	83,7	44	34.56%
Inflixymab					
Torii 2010	infliximab (dawka 5 mg/kg m.c.)	35	68,5	46,9	37.14%
	placebo	19	69,7	43,3	26.32%
Yang 2012	infliximab (dawka 5 mg/kg m.c.)	84	68,2	39,4	28.57%
	placebo	45	67,4	40,1	22.22%

Źródło	Interwencja	N	Masa ciała [kg]	Wiek [lata]	Płeć [% kobiet]
Chaudhari 2001 [31]	placebo	11	85,0	45,0	27.27%
	infliksymab (dawka 10 mg/kg m.c.)	11	96,0	35,0	27.27%
Menter 2007 [32]	placebo	208	91,1	44,4	30.77%
	infliksymab (dawka 3 mg/kg m.c.)	313	92,0	43,4	34.19%
	infliksymab (dawka 5 mg/kg m.c.)	314	92,2	44,5	35.03%
Gottlieb 2004 [28]	placebo	51	bd	45,0 ^a	39.22%
	infliksymab (dawka 3 mg/kg m.c.)	99	bd	45,0 ^a	29.29%
	infliksymab (dawka 5 mg/kg m.c.)	99	bd	44,0 ^a	26.26%
Reich 2005 [29]	placebo	77	bd	43,8	20.78%
	infliksymab (dawka 5 mg/kg m.c.)	301	bd	42,6	31.23%
Ustekinumab					
Igarashi 2012	ustekinumab (dawka 45 mg)	64	73,2	46,6	17.19%
	ustekinumab (dawka 90 mg)	62	71,1	46,8	24.19%
	placebo	31	71,2	48,5	16.13%
Tsai 2011	ustekinumab (dawka 45 mg)	61	73,1	40,9	18.03%
	placebo	60	74,6	40,4	11.67%
Zhu 2013	ustekinumab (dawka 45 mg)	160	69,9	40,1	21.88%
	placebo	162	70	39,2	24.07%
Papp 2008 [33]	placebo	410	91,1	47,0	30.98%
	ustekinumab (dawka 45 mg)	409	90,3	45,1	30.81%
	ustekinumab (dawka 90 mg)	411	91,5	46,6	33.33%
Leonardi 2008 [21]	placebo	255	94,2	44,8	28.24%
	ustekinumab (dawka 45 mg)	255	93,7	44,8	31.37%
	ustekinumab (dawka 90 mg)	256	93,8	46,2	32.42%
Griffiths 2010 [9]	etanercept	347	90,8	45,7	29.11%
	ustekinumab (dawka 45 mg)	209	90,4	45,1	36.36%
	ustekinumab (dawka 90 mg)	347	91,0	44,8	32.56%

a) mediany – wartości nie uwzględnione w analizie

14.6. Zestawienie badań klinicznych uwzględnionych w metaanalizie MTC

Tabela 74.
Badania uwzględnione w metaanalizie MTC

Stopień zmiany PASI	Czas	Badania uwzględnione w MTC					
		ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
PASI50	4	Saurat 2008, Asashina 2010,	Strohal 2012,	Kerkhof 2008, Strohal 2012,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008,	Leonardi 2008, Papp 2008.
	8	Saurat 2008,	Strohal 2012,	Kerkhof 2008, Strohal 2012,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008,	Leonardi 2008, Papp 2008.
	10	bd,	bd,	bd,	Gottlieb 2004, Reich 2005, Tori 2010, Yang 2012	bd,	bd.
	12	Gordon 2006, Saurat 2008,	Bagel 2011, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2007,	Leonardi 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008, Igarashi 2012,	Leonardi 2008, Papp 2008, Igarashi 2012.
	16	Saurat 2008, Asashina 2010,	bd,	bd,	bd,	bd,	bd.
PASI75	4	Saurat 2008, Menter 2008, Asashina 2010,	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffiths 2012, Papp 2005, Strohal 2012,	Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Strohal 2012,	Gottlieb 2004,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011, Zhu 2013,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012.
	8	Saurat 2008, Menter 2008, Asashina 2010,	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffiths 2012, Papp 2005, Strohal 2012,	Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Strohal 2012,	Gottlieb 2004,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012.
	10	bd,	bd,	bd,	Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Tori 2010, Yang 2012,	bd,	bd.
	12	Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008, Asashina 2010,	Bagel 2011, Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffiths 2012, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2007, Ortonne 2013, Strohal 2012,	Leonardi 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Ortonne 2013, Strohal 2012,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011, Zhou 2013,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012.
	16	Saurat 2008, Menter 2008, Asashina 2010,	bd,	bd,	bd,	bd,	bd.
PASI90	4	Saurat 2008, Menter 2008, Asashina 2010,	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffiths 2012, Strohal 2012,	Kerkhof 2008, Strohal 2012,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012.
	8	Saurat 2008, Asashina 2010,	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffiths 2012, Strohal 2012,	Kerkhof 2008, Strohal 2012,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012.

Stopień zmiany PASI	Czas	Badania uwzględnione w MTC					
		ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
	10	bd,	bd,	bd,	Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Tori 2010, Yang 2012	bd,	bd.
	12	Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008., Asashina 2010,	Bagel 2011, Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffits 2012, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2007, Strohal 2012,	Leonardi 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Strohal 2012,	bd,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011, Zhou 2013,	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012.
	16	Saurat 2008, Menter 2008, Asashina 2010,	bd,	bd,	bd,	bd,	bd.

14.7. Zestawienie parametrów modelu

Tabela 75.
Zestawienie parametrów w modelu

Parametr	Znaczenie
Deterministic	Określa, czy przeprowadzona analiza jest deterministyczna
Probabilistic	Określa, czy przeprowadzona analiza jest probabilistyczna
NumberOfSimulations	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
TimeHorizon	Horyzont czasowy analizy
Threshold	Próg opłacalności
AcceptabilityCurveMax	Maksymalna wartość progu dla krzywych akceptowalności
AcceptabilityCurveInterval	Jednostka na poziomej osi wykresu krzywych opłacalności
CostDiscountRate	Stopa dyskontowa dla kosztów
OutcomeDiscountRate	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
DiscontinuationRemission	Opcja dotycząca przerywania terapii w przypadku remisji
ResponseDefinition	Definicja odpowiedzi na leczenie
DiscontinuationRule	Opcja dotycząca częstości przerywania terapii
MaxTherapyDuration	Opcja dotycząca maksymalnego czasu leczenia
VAT	Stawka podatku VAT
CheckTimeADA	Moment sprawdzania pierwszej odpowiedzi na leczenie adalimumabem
CheckTimeETA	Moment sprawdzania pierwszej odpowiedzi na leczenie etanerceptem
CheckTimeINF	Moment sprawdzania pierwszej odpowiedzi na leczenie infliximabem

Parametr	Znaczenie
CheckTimeUST	Moment sprawdzania pierwszej odpowiedzi na leczenie ustekinumabem
TherapyDurationMAX_ADA	Maksymalny czas leczenia adalimumabem
TherapyDurationMAX_ETA	Maksymalny czas leczenia etanerceptem
TherapyDurationMAX_INF	Maksymalny czas leczenia infliximabem
TherapyDurationMAX_UST	Maksymalny czas leczenia ustekinumabem
PatientAge	Średni wiek pacjentów
FemaleProportion	Odsetek kobiet wśród pacjentów
PatientWeight	Średnia masa ciała pacjentów
DrugCostADA	Koszt 1 mg adalimumabu
DrugCostETA	Koszt 1 mg etanerceptu
DrugCostINF	Koszt 1 mg infl ksymbu
DrugCostUST	Koszt 1 mg ustekinumabu
DrugCostPLC	Koszt 1 mg dla terapii wspomagającej
DrugAdministrationCostADA	Koszt podania adalimumabu
DrugAdministrationCostETA	Koszt podania etanerceptu
DrugAdministrationCostINF	Koszt podania infliksymbu
DrugAdministrationCostUST	Koszt podania ustekinumabu
DrugAdministrationCostPLC	Koszt podania dla terapii wspomagającej
MonitoringCostADA	Koszt monitorowania terapii adalimumabem
MonitoringCostETA	Koszt monitorowania terapii etanerceptem
MonitoringCostINF	Koszt monitorowania terapii infliksymbem
MonitoringCostUST	Koszt monitorowania terapii ustekinumabem
MonitoringCostPLC	Koszt monitorowania terapii wspomagającej
QualificationCostADA	Koszt kwalifikacji do leczenia adalimumabem
QualificationCostETA	Koszt kwalifikacji do leczenia etanerceptem
QualificationCostINF	Koszt kwalifikacji do leczenia infl ksymbem
QualificationCostUST	Koszt kwalifikacji do leczenia ustekinumabem
QualificationCostPLC	Koszt kwalifikacji do terapii wspomagającej
PaybackPatient	Kwota zwrotu za każdego pacjenta zakwalif kowanego do PL dla ADA
DrugDose1ADA	Początkowa dawka adalimumabu
DrugDose1ETA	Początkowa dawka etanerceptu

Parametr	Znaczenie
DrugDose1INF	Początkowa dawka infliksymabu
DrugDose1UST	Początkowa dawka ustekinumabu
DrugDose1PLC	Początkowa dawka dla terapii wspomagającej
DrugDose2ADA	Dawka adalimumabu w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
DrugDose2ETA	Dawka etanerceptu w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
DrugDose2INF	Dawka infliksymabu w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
DrugDose2UST	Dawka ustekinumabu w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
DrugDose2PLC	Dawka dla terapii wspomagającej w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
VisitsPerWeek1ETA	Liczba podań etanerceptu do momentu sprawdzenia efektywności
VisitsPerWeek2ETA	Liczba podań etanerceptu po sprawdzeniu efektywności
ChangeDosageETA	Parametr określający zmianę dawkowania etanerceptu po momencie sprawdzenia efektywności
WastageINF	Parametr określający uwzględnienie niewykorzystanej części leku dla infl ksymbabu
SMR	Współczynnik śmiertelności
DiscontinuationCoefficient_ParA_ADA	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla adalimumabu
DiscontinuationCoefficient_ParA_ETA	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla etanerceptu
DiscontinuationCoefficient_ParA_INF	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla infl ksymbabu
DiscontinuationCoefficient_ParA_UST	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla ustekinumabu
DiscontinuationCoefficient_ParB_ADA	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla adalimumabu
DiscontinuationCoefficient_ParB_ETA	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla etanerceptu
DiscontinuationCoefficient_ParB_INF	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla infliksymabu
DiscontinuationCoefficient_ParB_UST	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla ustekinumabu
RemissionCoefficient_ParA_ADA	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla czasu trwania remisji dla adalimumabu

Parametr	Znaczenie
RemissionCoefficient_ParA_ETA	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla czasu trwania remisji dla etanerceptu
RemissionCoefficient_ParA_INF	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla czasu trwania remisji dla infliksymabu
RemissionCoefficient_ParA_UST	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej We bulla dla czasu trwania remisji dla ustekinumabu
RemissionCoefficient_ParB_ADA	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla adalimumabu
RemissionCoefficient_ParB_ETA	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla etanerceptu
RemissionCoefficient_ParB_INF	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla infl ksymbabu
RemissionCoefficient_ParB_UST	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla ustekinumabu
BaselineUtility	Bazowa wartość użyteczności stanu zdrowia pacjentów
Utility1	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z brakiem odpowiedzi PASI50
Utility2	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z odpowiedzią PASI50-75
Utility3	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z odpowiedzią PASI75-90
Utility4	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z odpowiedzią PASI90
PASI_LEKx; LEK = ADA, ETA, INF, UST, PLC x = 4,8,10,12,16,20,24,28	Wektor zawierający OR, SE(lnOR) i informację o rozkładzie dla danego leku i tygodnia dla wszystkich odpowiedzi PASI (PASI50, PASI75 i PASI90)

14.8. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu

Tabela 76
Zestawienie wartości parametrów w modelu

Parametr	Wartość deterministyczna	SD / SE	Rozkład	Parametr 1	Parametr 2
Deterministic	1				
Probabilistic	0				
NumberOfSimulations	10 000				
TimeHorizon	10				
Threshold	119 577 PLN				
AcceptabilityCurveMax	500 000				
AcceptabilityCurveInterval	5 000				

Parametr	Wartość deterministyczna	SD / SE	Rozkład	Parametr 1	Parametr 2
CostDiscountRate	5,00%				
OutcomeDiscountRate	3,50%				
DiscontinuationRemission	1				
ResponseDefinition	3				
DiscontinuationRule	1				
MaxTherapyDuration	1				
VAT	8%				
CheckTimeADA	16				
CheckTimeETA	12				
CheckTimeINF	12				
CheckTimeUST	28				
TherapyDurationMAX_ADA	104				
TherapyDurationMAX_ETA	24				
TherapyDurationMAX_INF	520				
TherapyDurationMAX_UST	48				
PatientAge	44,59	2,56	normal	44,59	2,56
FemaleProportion	31,73%	7,46%	beta	12,04	25,91
PatientWeight	88,79	10,08	normal	88,79	10,08
DrugCostETA	20,98 PLN				
DrugCostINF	12,34 PLN				
DrugCostUST	325,08 PLN				
DrugCostPLC	0,11 PLN				
DrugAdministrationADA	104,00 PLN				
DrugAdministrationETA	104,00 PLN				
DrugAdministrationINF	104,00 PLN				
DrugAdministrationUST	104,00 PLN				
DrugAdministrationPLC	0,00 PLN				
MonitoringCostADA	748,00 PLN				
MonitoringCostETA	748,00 PLN				
MonitoringCostINF	748,00 PLN				

Parametr	Wartość deterministyczna	SD / SE	Rozkład	Parametr 1	Parametr 2
MonitoringCostUST	748,00 PLN				
MonitoringCostPLC	140,04 PLN				
QualificationCostADA	325,00 PLN				
QualificationCostETA	325,00 PLN				
QualificationCostINF	325,00 PLN				
QualificationCostUST	325,00 PLN				
QualificationCostPLC	0,00 PLN				
PaybackPatient	5077,80 PLN				
DrugDose1ADA	80 mg				
DrugDose1ETA	50 mg				
DrugDose1INF	5 mg/kg b.w.				
DrugDose1UST	59,62 mg				
DrugDose1PLC	1				
DrugDose2ADA	40 mg				
DrugDose2ETA	50 mg				
DrugDose2INF	5 mg/kg b.w.				
DrugDose2UST	59,62 mg				
DrugDose2PLC	1				
VisitsPerWeek1ETA	1				
VisitsPerWeek2ETA	1				
ChangeDosageETA	FALSZ				
WastageINF	FALSZ				
SMR	1,37	0,1487	lognormal	0,31	0,1487
DiscontinuationCoefficient_ParA_ADA	0,85	0,0213	normal	0,85	0,0213
DiscontinuationCoefficient_ParA_ETA	0,85	0,0207	normal	0,85	0,0207
DiscontinuationCoefficient_ParA_INF	0,84	0,0198	normal	0,84	0,0198
DiscontinuationCoefficient_ParA_UST	0,78	0,0148	normal	0,78	0,0148
DiscontinuationCoefficient_ParB_ADA	-3,70	0,0791	normal	-3,70	0,0791
DiscontinuationCoefficient_ParB_ETA	-3,43	0,0769	normal	-3,43	0,0769
DiscontinuationCoefficient_ParB_INF	-3,55	0,0735	normal	-3,55	0,0735
DiscontinuationCoefficient_ParB_UST	-4,56	0,0550	normal	-4,56	0,0550

Parametr	Wartość deterministyczna	SD / SE	Rozkład	Parametr 1	Parametr 2
RemissionCoefficient_ParA_ADA	1,82	0,2049	normal	1,82	0,2049
RemissionCoefficient_ParA_ETA	1,82	0,2049	normal	1,82	0,2049
RemissionCoefficient_ParA_INF	1,82	0,2049	normal	1,82	0,2049
RemissionCoefficient_ParA_UST	1,82	0,2049	normal	1,82	0,2049
RemissionCoefficient_ParB_ADA	-3,81	0,4304	normal	-3,81	0,4304
RemissionCoefficient_ParB_ETA	-3,81	0,4304	normal	-3,81	0,4304
RemissionCoefficient_ParB_INF	-3,81	0,4304	normal	-3,81	0,4304
RemissionCoefficient_ParB_UST	-3,81	0,4304	normal	-3,81	0,4304
BaselineUtility	0,62	0,0270	beta	199,64	124,36
Utility1	0,04	0,0351	beta	0,96	25,97
Utility2	0,20	0,0458	beta	15,04	60,15
Utility3	0,25	0,369	beta	34,13	102,38
Utility4	0,25	0,369	beta	34,13	102,38

PASI_LEKx;
LEK = ADA, ETA, INF, UST, PLC
x = 4,8,10,12,16,20,24,28

Wartości odpowiednich parametrów dostępne w pliku excelowskim

14.9. Wyniki analizy ekonomicznej

14.9.1. CUA - perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	16,75	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1,66	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	0,23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1,60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	20,60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	16,75	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1,66	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	0,23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1,60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	20,60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

14.9.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy PSA w przypadku uwzględnienia perspektywy NFZ + pacjent, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Ze względu na fakt, iż jedynym kosztem różnicującym obie perspektywy jest koszt terapii MTX, otrzymane wyniki nie różnią się znacząco od wyników otrzymanych w przypadku uwzględnienia perspektywy NFZ.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

XXXXXXXXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXX	XX
I	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX

[Redacted Section Header]

XXXXXXXXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXX	XX
XXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX
■	XXXX	XXXX	XXXX

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

[Redacted Section Header]

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

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

14.9.2. CMA – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	125 703 [16 779; 288 337]	[REDACTED]
[REDACTED]	151 073 [15 908; 348 063]	25 370 [-305 020; 245 587]
[REDACTED]	171 604 [29 688; 358 868]	-45 901 [- ; 224 576]
[REDACTED]	105 894 [16 739; 230 244]	19 809 [-190 444; 247 322]
[REDACTED]	300 198 [60 356; 537 393]	-174 494 [-493 410; 184 491]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	144 726 [23 749; 321 035]	[REDACTED]
[REDACTED]	151 073 [15 909; 342 595]	-6 347 [-292 860; 276 631]
[REDACTED]	171 604 [29 686; 359 761]	26 879 [-302 987; 256 612]
[REDACTED]	105 894 [; 224 882]	38 831 [-179 886; 276 182]
[REDACTED]	300 198 [60 360; 535 605]	-155 472 [-486 016; 213 413]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	11 157,05	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	3 959,65	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	7 804,47	30,77	2 461,24
[REDACTED]	22 632,49	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	23 661,59	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	9 009,38	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	4 015,03	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	7 858,50	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	22 655,79	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	23 703,95	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	11 205,30	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	4 015,03	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	7 858,50	30,79	[REDACTED]
[REDACTED]	22 655,79	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	23 703,95	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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