



IGNORANTIA NOCET

# Skyrizi<sup>®</sup> (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
Wersja 1.3

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 23.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 13 września i w dniu 23 września 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.40.2019.AKP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 30 lipca 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> <li>⊗ Aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena kosztów;</li> <li>⊗ Wnioski końcowe</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet.....</b>	<b>11</b>
2.1. Metodyka analizy .....	11
2.2. Horyzont czasowy .....	12
2.3. Perspektywa .....	13
2.4. Scenariusze porównywalne.....	13
2.5. Populacja .....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	15
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana .....	19
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	19
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	22
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	23
2.6. Analiza kosztów .....	23
2.6.1. Koszt wnioskowanej technologii medycznej .....	24

---

---

2.6.2. Zestawienie kosztów dodatkowych komparatorów uwzględnionych w analizie .....	25
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	26
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	29
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	29
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe .....	29
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....</b>	<b>34</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>34</b>
<b>6. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>35</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>36</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>39</b>
8.1. Oszacowanie udziałów w rynku w grupie nowych rozpoczętych terapii .....	39
8.1.1. Zmienna objaśniana .....	39
8.1.2. Zmienne objaśniające .....	41
8.1.3. Dopasowanie modelu do danych.....	45
8.2. Oszacowanie udziałów w rynku w grupie chorych zmieniających leki.....	48
8.2.1. Zmienna objaśniana .....	48
8.2.2. Zmienne objaśniające .....	49
8.2.3. Dopasowanie modelu do danych.....	50
8.3. Koszt leków uwzględnionych w analizie .....	52
8.4. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie .....	53

---

---

8.5. Protokoły Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej .....	54
8.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...56	
8.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....57	
8.8. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....60	
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>61</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>64</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>65</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DIA	ryczałt za diagnostykę
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
ETA	etanercept
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgG1	podklasa 1 immunoglobuliny G
IgG4	podklasa 4 immunoglobuliny G
IL	interleukina
INF	infliksymb
IXE	iksekizumab
KW	kwalifikacja i weryfikacja leczenia
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PLN	polski złoty
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SEK	sekukinumab
TNF	ang. <i>tumour necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
UST	ustekinumab

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skyrizi® (ryzankizumab, RIS) w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy na łuszczycę plackowatą. Ryzankizumab jest innowacyjnym lekiem, zarejestrowanym przez EMA w 2019 r. w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną do cięższej postaci łuszczycy plackowatej. Technologię tę najlepiej charakteryzuje wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie, dotychczas niezabserwowany u innych substancji. Dotychczasowym standardem była ocena leku pod względem PASI 75. Obserwowana skuteczność ryzankizumabu sugeruje zmianę celu terapeutycznego na PASI 90/100.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Protokołów Zespołu Koordynacyjnego* oraz *Sprawozdań NFZ*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której ryzankizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą stosowany jest ustekinumab. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której ryzankizumab stosowany w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie

---

świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu leczenia wspomagającego oraz kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

## **WYNIKI**

### **Oszacowanie populacji**

[Redacted content]

### **Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego**

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ryzankizumabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

[Redacted content]



[REDACTED]

Wnioskować można, że RSS zapewnia stabilny poziom wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach finansowania ryzankizumabu ze środków publicznych.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że wyniki analizy wpływu na budżet charakteryzują się dużą odpornością na zmiany wartości parametrów wejściowych do modelu. Największy wpływ na wyniki analizy miał odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, jednakże należy pamiętać, że w analizie wrażliwości testowano skrajne wartości tego parametru tj. 0% i 100%. W rzeczywistości zmienność tego parametru jest mniejsza.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu ryzankizumabu (Skyrizi®) do finansowania w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie rozszerzenie spektrum terapeutycznego oraz ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na łuszczycę plackowatą. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii ryzankizumabem skorzysta prawdopodobnie około 34 chorych, w drugim roku refundacji około 72 chorych. W konsekwencji finansowanie leku Skyrizi® zapewni chorym na łuszczycę plackowatą dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało ze niewielkim wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Wzrost wydatków wyniesie ok. 3% w stosunku do prognozowanych wydatków na pierwszy rok refundacji oraz ok. 7% w drugim roku refundacji.

Wzrost wydatków wynikać będzie z dłuższego okresu podawania leku Skyrizi® względem komparatorów, który z kolei jest konsekwencją poprawy PASI 75 w wyższym stopniu niż w

---

przypadku komparatorów. Dodatkowo czas terapii ryzankizumabem wynosi 96 tygodni podczas gdy ustekinumabem 48 tygodni.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka szacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego są większe o około 144% w 2020 roku i około 131% w 2021 roku w stosunku do wydatków inkrementalnych szacowanych przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka.

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Skyrizi® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

---

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na ciężką łuszczycę plackowatą w ramach programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)*. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skyrizi® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT oraz Ustawę o refundacji*.
2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: Protokoły Zespołu Koordynacyjnego, Sprawozdania NFZ, dane z bazy Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (dalej SMPT) udostępnione przez NFZ.
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2020 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (ustekinumab).

Dodatkowo wyznaczono koszty terapii niewskazanych w analizie ekonomicznej (sekukinumab, iksekizumab).

6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2020 roku do końca grudnia 2021 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny<sup>1</sup>).

### 2.4. Scenariusze porównywalne

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu chorych z populacji docelowej. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.6.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty: minimalny, prawdopodobny i maksymalny. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

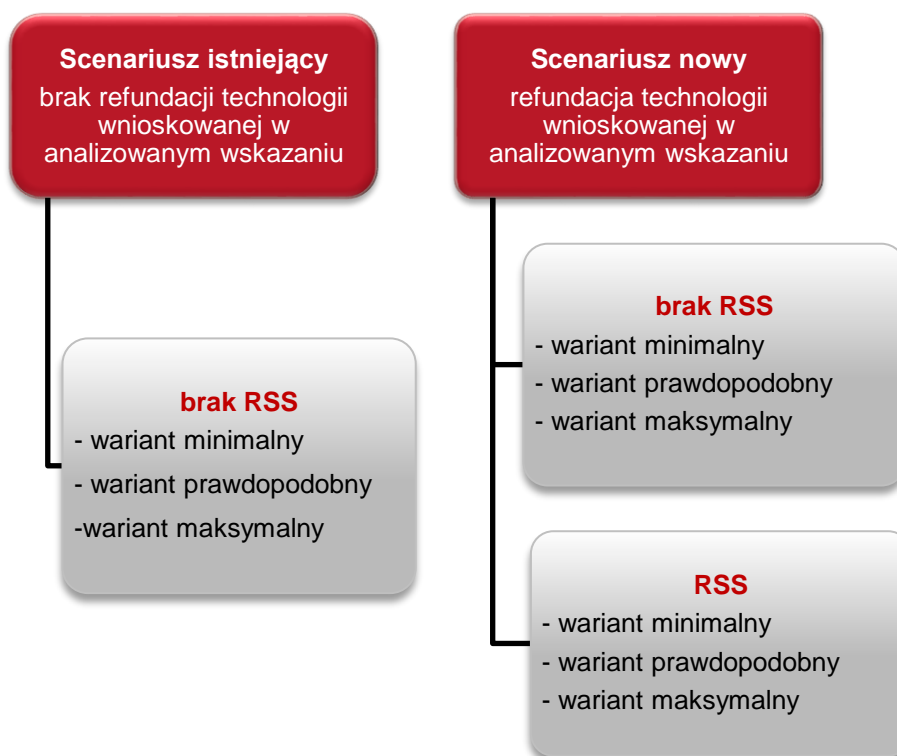
Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

---

<sup>1</sup> Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

---

**Rysunek 1.**  
**Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet**



## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Skyrizi®*, ryzankizumab wskazany jest w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej definiuje się na podstawie wartości wskaźników PASI i/lub BSA (ang. *body surface area*) oraz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) przekraczających wartość 10. Zgodnie z informacją zawartą w Analizie weryfikacyjnej dla leku Humira® [AWA Humira® 2015] w latach 2012 – 2014 liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 L 40.0 (Łuszczycyca pospolita) wynosiła w Polsce od ok. 59 tys. do ok. 63 tys. Na podstawie zidentyfikowanego trendu liniowego można określić, iż w latach 2019-2020 liczba ta wyniesie

może ok. 74-76 tys. Z kolei na podstawie przytoczonej w tym opracowaniu publikacji *Palotai 2010*, odsetek chorych z wartościami współczynników PASI, BSA i DLQI powyżej 10 wynosi 33,1%. Mnożąc liczebności chorych z rozpoznaniem L 40.0 przez wskazany odsetek można z pewnym przybliżeniem określić, iż w Polsce chorych spełniających kryterium ciężkości choroby ujęte w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Skyrizi® w latach 2019 – 2020 będzie ok. 24,5 – 25,5 tys. Oszacowanie to można traktować w kategoriach minimalnego z uwagi na to, iż wśród chorych z rozpoznaną łuszczycą prawdopodobnie większy odsetek chorych cierpi na bardziej zaawansowaną postać choroby.

Do metod klasycznej terapii ogólnej zalicza się leczenie z wykorzystaniem metotreksatu, cyklosporyny, retinoidów lub fotochemioterapii. Z uwagi na wielość stosowanych na tym etapie leczenia metod terapeutycznych założyć można, iż wszyscy chorzy z postacią umiarkowaną i ciężką będą kwalifikować się do leczenia ogólnego (istnieje małe prawdopodobieństwo istnienia przeciwwskazań do więcej niż jednej terapii). Zatem liczebność na poziomie 24,5 – 25,5 tys. chorych można uznać za wielkość populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.

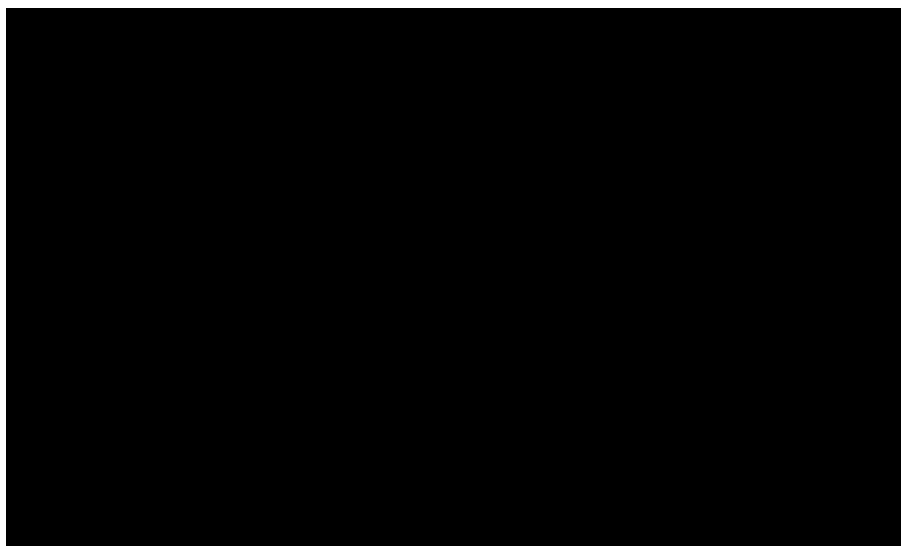
### **2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku**

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Skyrizi®*. Zawężenie populacji miało na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanych grup chorych oraz stoi w zgodzie z Opinią Rady Przejrzystości nr 212/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) obejmuje dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, kwalifikujących się do leczenia ogólnego. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat wyznaczenia populacji docelowej.





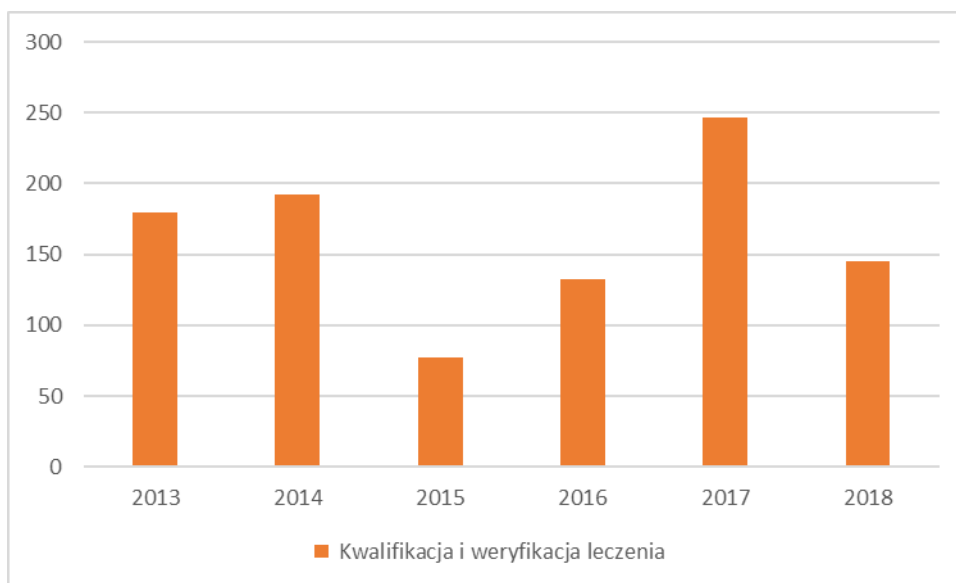
**Rysunek 3.**



Jako walidację powyższych obliczeń na rysunku poniżej przedstawiono liczbę rozliczonych przez NFZ świadczeń Kwalifikacja i weryfikacja leczenia dla programu lekowego B.47 z lat 2013-2018. Wartości te można interpretować w kategorii liczby *nowych chorych* rozpoczętych do programu lekowego, przy czym zwrócić uwagę, że rozpoczęcie leczenia następuje z opóźnieniem w stosunku do kwalifikacji.

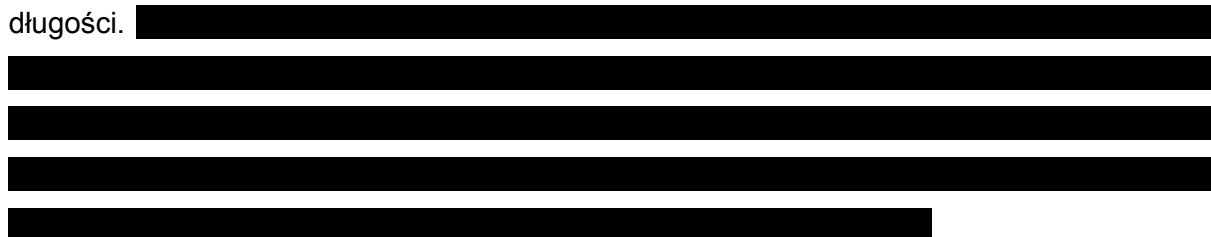
**Rysunek 4.**

**Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym B.47 według sprawozdań NFZ**



Powyższy rysunek pokazuje, że w odniesieniu do rzędu wielkości i kierunku zmian wyliczenia dokonane na podstawie bazy SMPT są spójne z danymi ze sprawozdań, co świadczy o pozytywnie wiarygodności przyjętej metodyki.

Na podstawie wizualnej oceny liczby nowych terapii rozpoczętych w programie nie stwierdzono występowania monotonicznej tendencji zmian w czasie. Liczba nowych terapii charakteryzuje się występującymi naprzemiennie cyklami wzrostów i spadków o nieregularnej długości.



W związku z powyższym wiarygodną prognozą liczby nowych rozpoczętych terapii będzie średnia arytmetyczna wyznaczona na podstawie danych historycznych z pełnych lat i ekstrapolacji danych na 2019 rok. W wariancie minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio najniższą i najwyższą obserwowaną wartość.

**Tabela 1.**  
**Prognoza liczby nowych terapii w horyzoncie BIA**



W przypadku liczby pacjentów zmieniających leki w danych widoczny jest trend wzrostowy. Z drugiej strony ze względu na niewielką liczbę obserwacji trudno jest stwierdzić na ile trwałym zjawiskiem jest ten trend. W związku z tym w wariancie maksymalnym przyjęto, że liczba pacjentów będzie wzrastać zgodnie z trendem liniowym,



W wariancie maksymalnym przyjęto, że liczba zmian leków będzie wzrastać liniowo, jednak jest prawdopodobne, że tempo to zmaleje w związku ze spowolnieniem przyrostu liczebności chorych leczonych w programie lekowym. W związku z powyższym w wariancie prawdopodobnym uwzględniono średnią z wariantu minimalnego i maksymalnego. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 2.**  
**Prognoza liczby pacjentów zmieniających leki w horyzoncie BIA**



Sumując wartości przedstawione w tabelach powyżej wyznaczono liczebność populacji docelowej w horyzoncie BIA.

**Tabela 3.**  
**Populacja docelowa, wskazana we wniosku**



### **2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana**

Obecnie ryzankizumab nie jest w Polsce stosowany.

### **2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją rozpoczęto od wykonania prognozy liczby *nowych chorych*, tj. chorych włączanych do programu lekowego w kolejnych latach od momentu wydania decyzji o refundacji.

W rozdziale 2.5.2 przedstawiono prognozę liczebności populacji docelowej w horyzoncie analizy wpływu na budżet. Pacjenci znajdujący się w populacji docelowej będą mogli otrzymać następujące leki: ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, sekukinumab oraz iksekizumab. Ponadto, w scenariuszu nowym dodatkowo dla pacjentów dostępny będzie ryzankizumab. Udziały powyżej wymienionych technologii medycznych określono odrębnie dla grupy nowych rozpoczętych terapii i dla grupy pacjentów zmieniających leki na podstawie danych z bazy SMPT. **Należy przy tym podkreślić, że uwzględnienie dodatkowych**

technologii opcjonalnych (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, sekukinumabu, iksekizumabu) w analizie wpływu na budżet względem *Analizy ekonomicznej* i *Analizy klinicznej* nie stanowi niespójności analiz. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Wytycznymi EuNetHTA* cel analizy wpływu na budżet jest odmienny od celu analizy ekonomicznej. O ile analiza ekonomiczna jest wykonywana w celu wskazania efektywnego kosztowo sposobu zużycia środków finansowych to celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie realnych i najlepiej odpowiadających zmian wielkości wydatków związanych z podjęciem decyzji refundacyjnej. W związku z tym uwzględnienie dodatkowych technologii opcjonalnych, na których podaż wpłynie analizowana decyzja jest podejściem prawidłowym.

#### 2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku w grupie nowych rozpoczętych terapii określono przy pomocy techniki regresji statystycznej modelu wielomianowy logit (ang. *multinomial logit*). Metoda ta polega na tym, że do obserwowanych historycznie udziałów w rynku dopasowano funkcję, której zmiennymi są pewne obiektywne charakterystyki terapii, takie jak skuteczność, długość leczenia, koszty związane z terapią itd. W założeniu, umożliwi to odkrycie zależności wyjaśniających wpływ tych zmiennych na pozycję rynkową leku. W ten sposób, podstawiając do oszacowanego modelu wartości zmiennych właściwych dla terapii ryzankizumabem możliwa będzie obiektywna prognoza udziału w rynku zdobytego przez tą substancję. Szczegółowo dopasowanie modelu opisano w rozdziale 8.1. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy:

**Tabela 4.**  
**Udziały w grupie nowych rozpoczętych terapii chorych**

Rok refundacji	ustekinumab	adalimumab	etanercept	infliksymab	sekukinumab	iksekizumab	RIS
<b>Scenariusz nowy</b>							
2023	■	■	■	■	■	■	■
2024	■	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz istniejący</b>							
Pierwszy	16%	63%	3%	5%	7%	6%	0%
Drugi	15%	64%	3%	5%	7%	6%	0%

Analogicznie oszacowano udziały w rynku w grupie chorych zmieniających lek. Szczegółowo oszacowań opisano w rozdziale 8.2. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy dla pacjentów zmieniających lek:

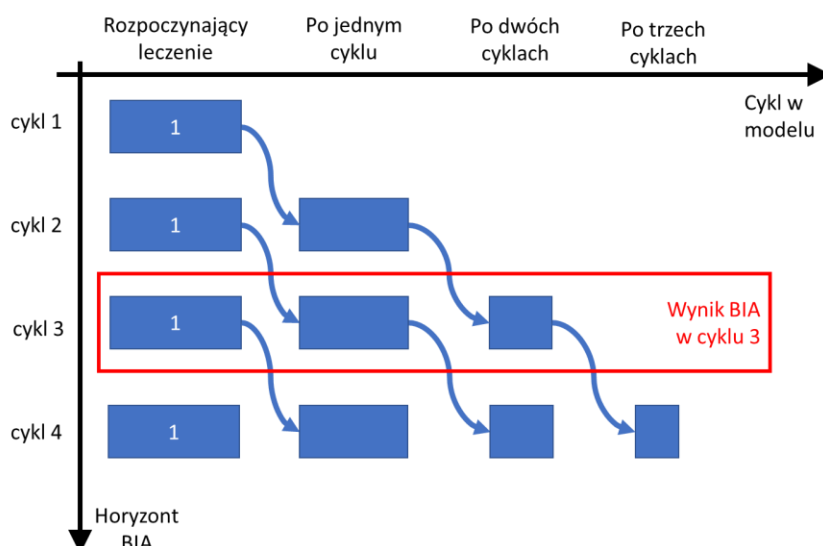
**Tabela 5.**  
**Udziały w grupie chorych zmieniających lek**

Rok refundacji	ustekinumab	adalimumab	etanercept	infliksymab	sekukinumab	iksekizumab	RIS
<b>Scenariusz nowy</b>							
██████	██	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██	██
<b>Scenariusz istniejący</b>							
Pierwszy	39%	2%	0%	11%	35%	13%	0%
Drugi	38%	2%	0%	11%	35%	15%	0%

### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi w przeliczeniu na cykl modelowania w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym. Wartości te wprowadzono do modelu ekonomicznego, którego zasady działania szczegółowo opisano w *Analizie ekonomicznej*. Uproszczony opis działania modelu analizy wpływu na budżet przedstawiono na rysunku poniżej:

**Rysunek 5.**  
**Schemat działania modelu BIA**



W pierwszym cyklu leczenie w programie lekowym rozpoczynana jest określona liczba terapii. W czasie gdy chorzy przechodzą do kolejnego cyklu, występują uwzględnione w analizie zdarzenia mające wpływ na stan zdrowia: efekty zdrowotne technologii medycznej, zdarzenia

niepożądane czy śmiertelności. Oznacza to, że część pacjentów kontynuuje leczenie biologiczne a część przerywa ze względu na brak skuteczności terapii działania niepożądane lub zgon. Zdarzenia te generują koszty stanów zdrowia w cyklu proporcjonalne do liczby pacjentów znajdujących się na początku cyklu. W kolejnym cyklu chorych do znajdujących się w modelu dochodzi określona liczba nowych terapii, które są poddawane analogicznemu efektom zdrowotnym. Sekwencja ta jest powtarzana aż do końca horyzontu czasowego analizy. Na rysunku powyżej nowe terapie są reprezentowane prostokątem z numerem 1.

Sumę wydatków (tj. wynik BIA) związanych z leczeniem łuszczyicy w danym cyklu stanowi suma kosztów stanów zdrowia dla wszystkich chorych znajdujących się w modelu w danym cyklu. Sumę wydatków w ciągu roku refundacji stanowi suma wydatków z 26 kolejnych dwutygodniowych cykli, które składają się na jeden rok refundacji.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną na koniec I i II roku refundacji, tj. sumę pacjentów znajdujących w modelu BIA na koniec I i II roku refundacji.

**Tabela 6.**  
**Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana**

Horyzont czasowy	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
<b>Scenariusz istniejący</b>			
I rok	0	0	0
II rok	0	0	0
<b>Scenariusz nowy</b>			
■	■	■	■
■	■	■	■

Wielkość dostaw ryzankizumabu (Skyrizi®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.8.).

### **2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją**

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ryzankizumab, lek ten nie będzie stosowany.

## 2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	24,5 – 25,5 tys.	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. a
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. c
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1pkt 4

## 2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Dodatkowo z uwagi na uwzględnienie w analizie wpływu na budżet technologii medycznych nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej (iksekizumab, sekukinumab) koszty ich stosowania określono de novo. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt kwalifikacji chorych do leczenia w *Programie lekowym* uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 8.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w <i>Programie lekowym</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt wnioskowanej technologii medycznej oraz koszt komparatorów nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej.

### 2.6.1. Koszt wnioskowanej technologii medycznej

Obecnie ryzankizumab nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.6. W związku z czym przyjęto, że lek Skyrizi® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.



Cenę zbytu netto ryzankizumabu otrzymano od Zamawiającego [*Dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), [REDAKOWANE]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 9.**  
**Cena leku Skyrizi®, 2x75 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)**

[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

### 2.6.2. Zestawienie kosztów dodatkowych komparatorów uwzględnionych w analizie

Wszystkie koszty oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w *Analizie ekonomicznej*, w szczególności koszty BSC. Koszty jednostkowe dodatkowych leków biologicznych uwzględnionych w BIA przedstawiono w rozdziale 8.3 a dawkowanie przedstawiono w rozdziale 8.4. Koszty zdarzeń niepożądanych dla dodatkowych leków biologicznych przyjęto na podstawie kosztu odpowiedniego dla terapii ustekinumabem. W tabeli poniżej przedstawiono koszty całkowite terapii lekami biologicznymi stanowiące sumę kosztu leków, kosztu podania, kosztu zdarzeń niepożądanych oraz kosztu monitorowania.

**Tabela 10.**  
**Koszt całkowity dodatkowych terapii lekami biologicznymi w przeliczeniu na cykl**

Tydzień terapii	Inflixymab	Sekukinumab	Iksekizumab	Adalimumab	Etanercept
0	7580,39	4132,97	9157,19	2979,33	2379,09
2	1550,45	4024,81	4049,98	1992,35	2270,93
4	4511,34	2787,63	4049,98	1992,35	2270,93
6	1550,45	1550,45	4049,98	1992,35	2270,93
8	1550,45	2787,63	1550,45	1992,35	2270,93
10	1550,45	1550,45	4049,98	1992,35	2270,93
12	4619,50	2895,79	1658,61	2100,51	2379,09
14	1550,45	1550,45	4049,98	1992,35	2270,93
16	1328,95	2566,13	1328,95	1770,85	2049,43













Tydzień terapii	Infliksymab	Sekukinumab	Iksekizumab	Adalimumab	Etanercept
18	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	2049,43
20	4289,84	2566,13	1328,95	1770,85	2049,43
22	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	2049,43
24	1437,11	2674,29	1437,11	1879,01	n.d.
26	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	n.d.
28	4289,84	2566,13	1328,95	1770,85	n.d.
30	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	n.d.
32	1328,95	2566,13	1328,95	1770,85	n.d.
34	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	n.d.
36	4398,00	2674,29	1437,11	1879,01	n.d.
38	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	n.d.
40	1328,95	2566,13	1328,95	1770,85	n.d.
42	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	n.d.
44	4289,84	2566,13	1328,95	1770,85	n.d.
46	1328,95	1328,95	3828,48	1770,85	n.d.
48	1437,11	2674,29	n.d.	n.d.	n.d.
50	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
52	4289,84	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
54	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
56	1328,95	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
58	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
60	4398,00	2674,29	n.d.	n.d.	n.d.
62	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
64	1328,95	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
66	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
68	4289,84	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
70	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
72	1437,11	2674,29	n.d.	n.d.	n.d.
74	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
76	4289,84	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
78	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
80	1328,95	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
82	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
84	4398,00	2674,29	n.d.	n.d.	n.d.
86	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
88	1328,95	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
90	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.
92	4289,84	2566,13	n.d.	n.d.	n.d.
94	1328,95	1328,95	n.d.	n.d.	n.d.

## 2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry analizy wpływu na budżet</b>					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d		n/d	Rozdział 2.2.
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	Tabela 3		Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Tabela 4, Tabela 5		Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.
Liczba dni w roku	364	n/d		n/d	Rozdział 6.
Przeciętny wiek chorego	47,27	min	33,58	Wartość z analizy podstawowej ±odchylenie standardowe z publikacji <i>Gordon 2018</i>	<i>Gordon 2018</i>
		max	60,96		
Odsetek kobiet	31%	min	0%	Wartości skrajne	<i>Założenie</i>
		max	100%		
Masa ciała > 100kg	28%	min	0%	Wartości skrajne	<i>Założenie</i>
		max	100%		
Uwzględnienie śmiertelności	constant	alter	no	W wariacie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie śmiertelnościS	<i>Baza Demografia</i>
Publikacja do oceny HR	Gefland 2007	alter	Skov 2018	Testowano dane z alternatywnych publikacji	<i>Skov 2018, Noe 2018</i>
		alter	Noe 2018		
Mediana czasu do nawrotu choroby (tydzień)	22,21	min	9,60	Najmniejsza i największa wartość z publikacji <i>Chiu 2019</i>	<i>Chiu 2019</i>
		max	29,90		
<b>Długość stosowania leków biologicznych w ramach programu lekowego</b>					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ryzankizumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	<i>Projekt programu lekowego</i>
Ustekinumab	48 tygodni	alter	96 tyg.	Uwzględnione w odpowiedzi na uwagi AOTMiT	<i>Opis programu lekowego</i>
Adalimumab	48 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	<i>Opis programu lekowego</i>
Etanercept	24 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	<i>Opis programu lekowego</i>
Sekukinumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	<i>Opis programu lekowego</i>
Iksekizumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	<i>Opis programu lekowego</i>
Infliksymab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	<i>Opis programu lekowego</i>
<b>Parametry kosztowe</b>					
					
					
Koszty dodatkowych terapii lekami biologicznymu	Tabela 10	n/d	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Pozostałe koszty uwzględnione w problemie zdrowotnym	Zaczerpnięte bez zmian z <i>analizy ekonomicznej</i>	n/d	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>

## 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### 2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 2019 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego w wariantcie prawdopodobnym. Według modelu BIA aktualne wydatki budżetowe związane z kosztem leków biologicznych w 2019 roku wyniosą łącznie 10,1 mln PLN.

Według danych refundacyjnych NFZ w okresie od stycznia do maja 2019 roku koszt ustekinumabu dla płatnika wyniósł 4,3 mln PLN a koszt iksekizumabu 472 tys. PLN.

Pozostałe leki uwzględnione w niniejszej analizie refundowane są w różnych programach lekowych, dlatego niemożliwe jest wyodrębnienie kosztu ponoszonego na ich refundację w analizowanym wskazaniu. W związku z tym wystąpiono do NFZ o udostępnienie informacji na temat liczby opakowań leków adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, ixekizumab, etanercept oraz infliksymab zrefundowanych w ramach programu lekowego do lipca 2019 roku włącznie, powołując się na prowadzone w AOTMiT postępowanie, w toku którego w piśmie AOTMiT OT.4331.40.2019.AKP.4 zwrócono się o udostępnienie rzeczywistych cen komparatorów. W opinii Prezesa NFZ powyższe okoliczności nie mają wpływu na uzasadnienie pozyskania wymaganych informacji (pismo NFZ DGL.0123.57.2019.2019.63274.AWO z dnia 6 września 2019 r.).

Obecnie ryzankizumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

### 2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie

instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

**Tabela 12.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS**

Horyzont czasowy	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wynik inkrementalny	
	Koszt całkowity	Koszt RIS	Koszt całkowity	Koszt RIS	Koszt całkowity	Koszt RIS

**Tabela 13.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS**

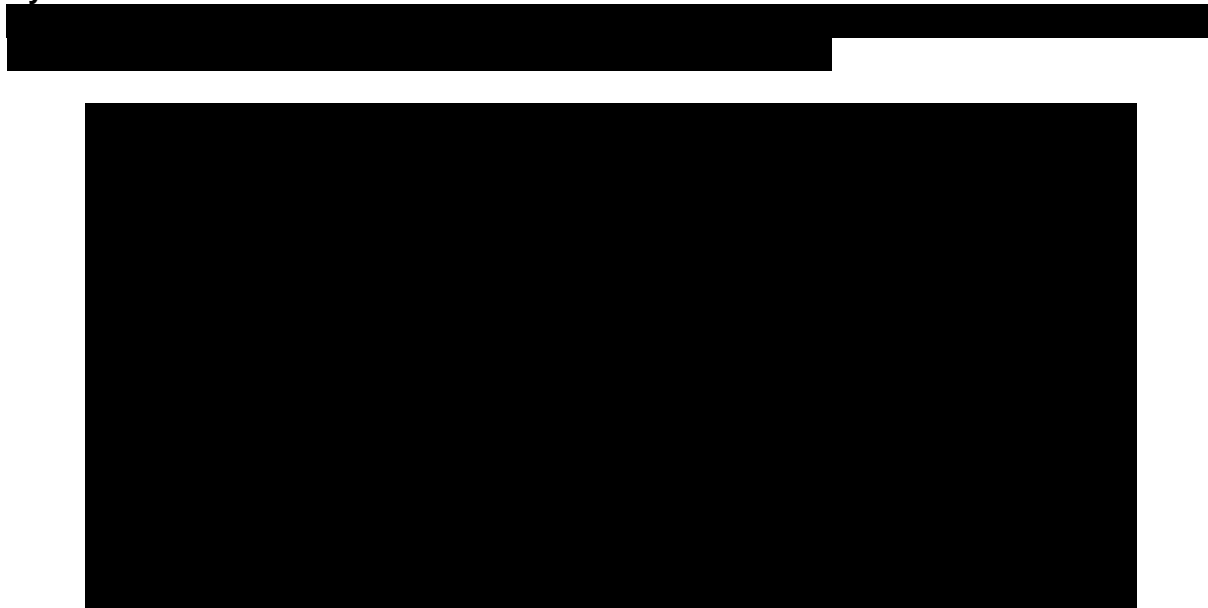
Horyzont czasowy	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wynik inkrementalny	
	Koszt całkowity	Koszt RIS	Koszt całkowity	Koszt RIS	Koszt całkowity	Koszt RIS

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

**Rysunek 6.**



**Rysunek 7.**



### **3. Analiza wrażliwości**

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Analizę wrażliwości przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego dla wariantu z uwzględnieniem RSS.

---










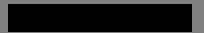

















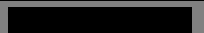








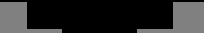








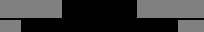


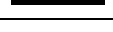
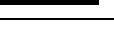
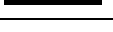
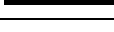
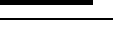
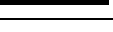
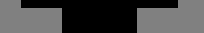








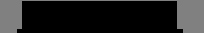

















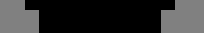








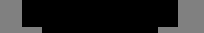











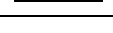
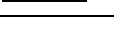
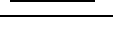
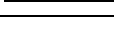
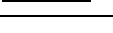
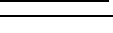
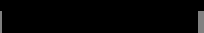

















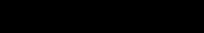








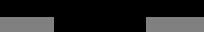











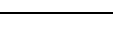
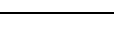
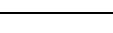
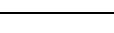
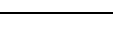
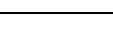
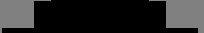








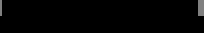








W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy).

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 14.**  
**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie minimalny		Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie prawdopodobny		Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie maksymalnym	
			1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	356 307	941 113	398 660	1 025 933	432 577	1 093 859
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								

## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Skyrizi® w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do niego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Warto zauważyć, że finansowanie ryzankizumabu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji pacjentów z łuszczycą.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia generuje istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne w postaci osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie – poprawy PASI o 100%, (PASI 100, chory wolny od objawów choroby), uzyskanej przez dwukrotnie większą liczbę chorych w porównaniu do obecnie stosowanego w praktyce klinicznej ustekinumabu. Ponadto wykazano, iż ryzankizumab jest substancją o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 15.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
<b>Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
<b>Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
<b>Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

## 6. Założenia i ograniczenia

Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie *Protokołów Zespołu Koordynacyjnego* oraz *Sprawozdań NFZ*.

W niniejszej analizie jako koszty różniące oceniane technologie medyczne przyjęto zgodnie z *Analizą ekonomiczną* koszt leków, koszt przepisania i podania leków, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia wspomagającego oraz koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Natomiast jako koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne przyjęto koszt kwalifikacji chorych do leczenia w *Programie lekowym*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.6. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Skyrizi® w związku z tym, że będzie to jedyny lek w nowo utworzonej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W związku z tym, iż długość cyklu w modelu wynosi 14 dni, a liczba cykli w ciągu roku wynosi 26, przyjęto, iż przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni.

## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Skyrizi® (ryzankizumab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy na łuszczycę plackowatą.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊗ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊗ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊗ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊗ etycznych i społecznych;

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Protokołów Zespołu Koordynacyjnego* oraz *Sprawozdań NFZ*. Z uwagi na zaobserwowany trend wzrostowy odnośnie zachorowalności wykonano prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach wcześniej zdefiniowanego horyzontu czasowego analizy.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego. Analizę wykonano dla okresu od stycznia 2020 do końca grudnia 2021 roku, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych

technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. Cenę zbytu netto ryzankizumabu otrzymano od Zamawiającego.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.



Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie rozszerzenie spektrum terapeutycznego oraz ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na łuszczycę plackowatą. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii ryzankizumabem skorzysta prawdopodobnie około 34 chorych, w drugim roku refundacji około 72 chorych. W konsekwencji finansowanie leku Skyrizi® zapewni chorym na łuszczycę plackowatą dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Refundacja technologii wnioskowanej spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS.

Wzrost wydatków wynikać będzie z dłuższego okresu podawania leku Skyrizi® względem komparatorów, który z kolei jest konsekwencją poprawy PASI 75 w wyższym stopniu niż w przypadku komparatorów. Dodatkowo czas terapii ryzankizumabem wynosi 96 tygodni podczas gdy ustekinumabem 48 tygodni.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Skyrizi® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego

---

też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

---

## 8. Załączniki

### 8.1. Oszacowanie udziałów w rynku w grupie nowych rozpoczętych terapii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

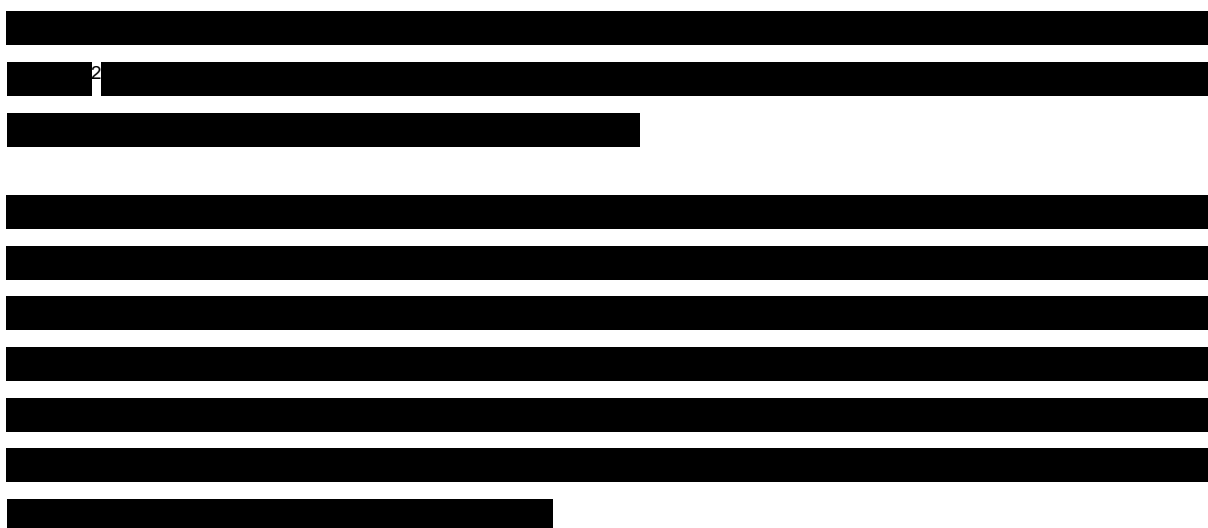
[Redacted text block]

[Redacted text block]

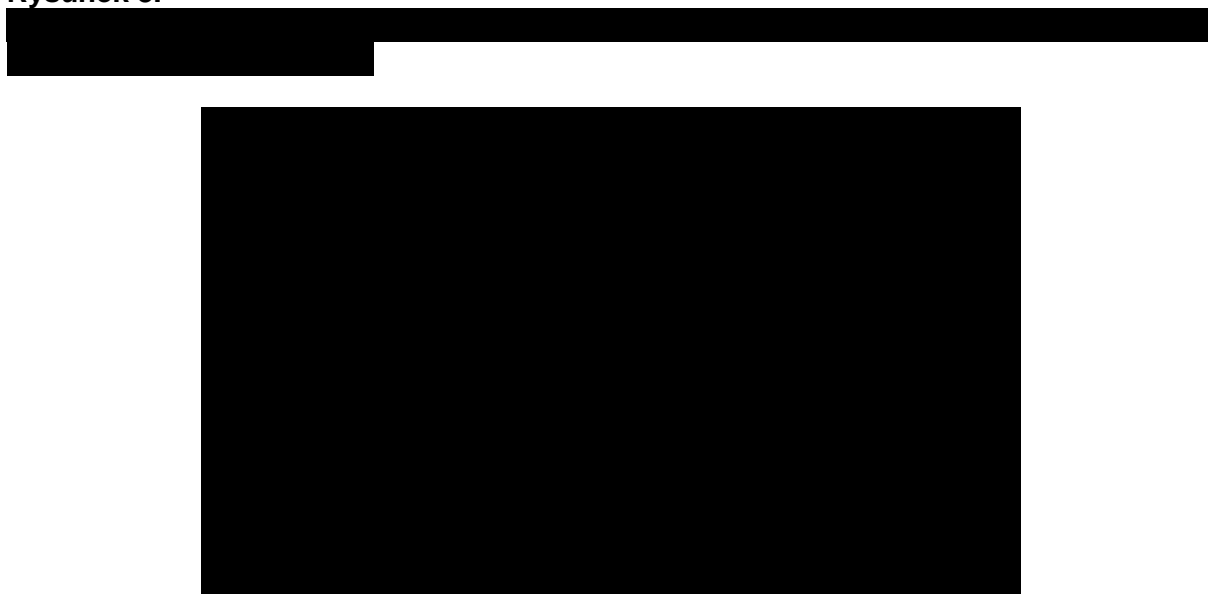
#### 8.1.1. Zmienna objaśniana

[Redacted text block]

[Redacted text block]



**Rysunek 8.**



<sup>2</sup> Na przykład, jeżeli pacjent zaczął leczenie w 2013 roku i po zmianie stosuje adalimumab to oznacza, że przed zmianą musiał stosować ustekinumab. W ten sposób zidentyfikowano kolejne 10 terapii.



[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]

Tabela 16.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









### 8.1.3. Dopasowanie modelu do danych

[Redacted text block]

**Tabela 25.**

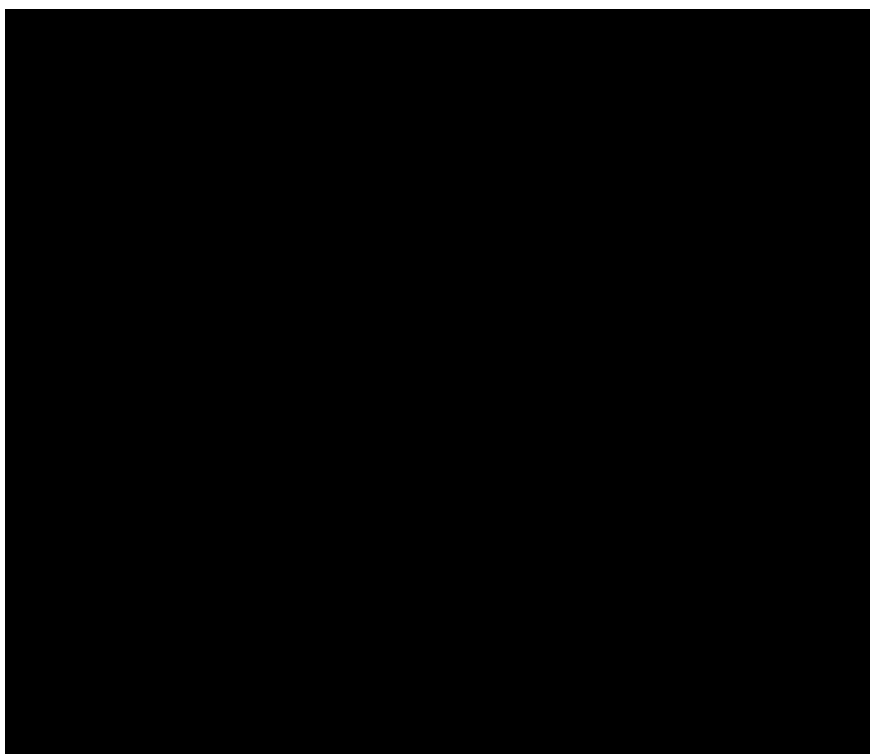
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Rysunek 9.

[Redacted]



[Redacted]

Tabela 26.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 27.

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

## 8.2. Oszacowanie udziałów w rynku w grupie chorych zmieniających leki

[Redacted text block]

### 8.2.1. Zmienna objaśniana

[Redacted text block]





### 8.2.3. Dopasowanie modelu do danych

[Redacted text block]

Tabela 30.

[Redacted text block]

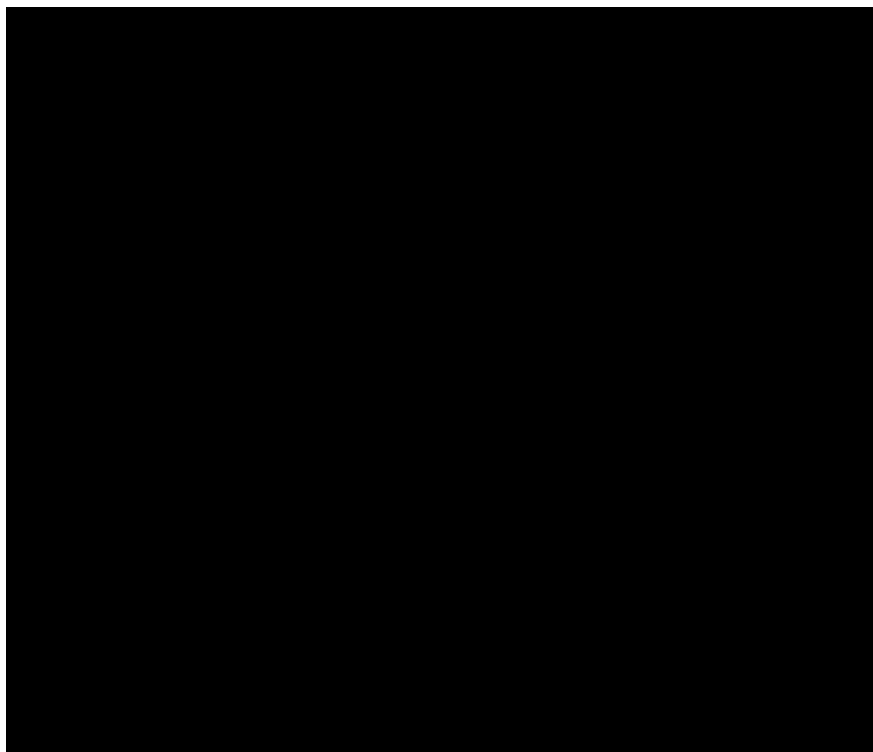
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 10.

[Redacted]



[Redacted]

Tabela 31.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]

[Redacted]

Tabela 32.



### 8.3. Koszt leków uwzględnionych w analizie

Sposób wyceny leków uwzględnionych w analizie opisano w *Analizie ekonomicznej*. Postępując się analogiczną metodyką opracowano wycenę kosztów dodatkowych leków biologicznych stosowanych w *Programie lekowym*: adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu, sekukinumabu oraz ustekinumabu. W przypadku trzech pierwszych z powyższych leków, w analizie uwzględniono średni koszt rozliczenia substancji z czerwca 2019 roku opublikowany przez NFZ. W przypadku pozostałych leków wykorzystano dane DGL aktualne na marzec 2019. Należy zwrócić uwagę, że od kwietnia 2019 roku NFZ zaprzestał publikowania liczby opakowań zrefundowanych leków, co uniemożliwia wyznaczenie kosztu płatnika publicznego. W związku z powyższym wystąpiono do NFZ z wnioskiem o udostępnienie informacji na temat liczby zrefundowanych opakowań, powołując się na toczące się postępowanie w AOTMiT, w toku którego w piśmie AOTMiT OT.4331.40.2019.AKP.4 zwrócono się o udostępnienie rzeczywistych cen komparatorów. W opinii Prezesa NFZ powyższe okoliczności nie mają wpływu na uzasadnienie pozyskania wymaganych informacji (pismo NFZ DGL.0123.57.2019.2019.63274.AWO z dnia 6 września 2019 r.). W związku z powyższym należy uznać, że wycenę kosztów substancji przeprowadzono o najnowsze dostępne dane z komunikatów DGL, a tym samym stanowiące dane aktualne na dzień złożenia wniosku.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leków biologicznych uwzględnionych w analizie:

**Tabela 33.**  
**Koszt za miligram leków biologicznych**

Substancja	Średni koszt rozliczenia z czerwca 2019 r.	Koszt wyznaczony na podstawie danych refundacyjnych do marca 2019 i Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Infliksymab	6,57	n.d.
Sekukinumab	n.d.	4,12
Iksekizumab	n.d.	31,24
Adalimumab	10,99	n.d.
Etanercept	6,86	n.d.

## 8.4. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Założenia dotyczące dawkowania ryzankizumabu, ustekinumabu, metotreksatu i acytretyny przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie dodatkowych leków biologicznych uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

**Tabela 34.**  
**Dawkowanie leków**

Substancja	Dawkowanie leku w cyklu (mg)	Droga podania
Adalimumab	Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień.	Wstrzyknięcie podskórne
Etanercept	Dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	Wstrzyknięcie podskórnie
Infliksymab	Dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni.	Infuzja dożylna
Sekukinumab	Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2.,3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.	Wstrzyknięcie podskórne



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

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

## 8.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Skyrizi® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie **wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12** i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Różnice w mechanizmie działania substancja względem leków obecnie refundowanych w ramach programu lekowego B.47 zaprezentowano poniżej:

- ⊗ ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23 [*ChPL Stelara*®];
- ⊗ iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17AF) [*ChPL Taltz*®];



- ⊗ sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A) [ChPL Cosentyx®];
- ⊗ infliksymab, adalimumab oraz etanercept należą do grupy inhibitorów TNF-α, których mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności czynnika martwicy nowotworów [ChPL Remsima®, ChPL Humira®, ChPL Enebrei®].

Objęcie refundacją ryzankizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Skyrizi® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*. Lek Skyrizi® będzie stanowić podstawę limitu w nowej, utworzonej grupie limitowej.

Dodatkowo w przypadku leku Skyrizi® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („[...] w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Skyrizi® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

## 8.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 36.**

**Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań***

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
7.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
8.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
8.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
9.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
10.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
11.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
11.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	
12.	<p>Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
12.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.6.

## 8.8. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 37.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)

Horyzont czasowy	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Liczba paczek na rok			
■	■	■	■
■	■	■	■
Liczba paczek na miesiąc			
■	■	■	■
■	■	■	■

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Prognoza liczby nowych terapii w horyzoncie BIA.....	18
Tabela 2. Prognoza liczby pacjentów zmieniających leki w horyzoncie BIA.....	19
Tabela 3. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	19
Tabela 4. Udziały w grupie nowych rozpoczętych terapii chorych.....	20
Tabela 5. Udziały w grupie chorych zmieniających lek .....	21
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana .....	22
Tabela 7. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	23
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	24
Tabela 9. Cena leku Skyrizi®, 2x75 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce).....	25
Tabela 10. Koszt całkowity dodatkowych terapii lekami biologicznymi w przeliczeniu na cykl.....	25
Tabela 11. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	27
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	30
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	30
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS.....	33
Tabela 15. Aspekty społeczne i etyczne .....	35
Tabela 16. [REDACTED] .....	41

---

Tabela 17. Zestawienie zmiennych objaśniających .....	42
Tabela 18. [REDACTED] .....	42
Tabela 19. [REDACTED] .....	43
Tabela 20. [REDACTED] .....	43
Tabela 21. [REDACTED] .....	43
Tabela 22. [REDACTED] .....	44
Tabela 23. [REDACTED] .....	44
Tabela 24. [REDACTED] .....	45
Tabela 25. [REDACTED] .....	46
Tabela 26. [REDACTED] .....	47
Tabela 27. [REDACTED] .....	48
Tabela 28. [REDACTED] .....	49
Tabela 29. [REDACTED] .....	49
Tabela 30. [REDACTED] .....	50
Tabela 31. [REDACTED] .....	51
Tabela 32. [REDACTED] .....	52
Tabela 33. Koszt za miligram leków biologicznych .....	53
Tabela 34. Dawkowanie leków .....	53
Tabela 35. Liczba pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.47 .....	54

---

---

Tabela 36. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* .....57

Tabela 37. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach) .....60

---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....	14
Rysunek 2. Metodyka wyznaczenia populacji docelowej .....	16
Rysunek 3. [REDACTED] .....	17
Rysunek 4. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym B.47 według sprawozdań NFZ .....	17
Rysunek 5. Schemat działania modelu BIA .....	21
Rysunek 6. [REDACTED] [REDACTED] .....	31
Rysunek 7. [REDACTED] [REDACTED] .....	31
Rysunek 8. [REDACTED] [REDACTED] .....	40
Rysunek 9. [REDACTED] .....	47
Rysunek 10. [REDACTED] .....	51



## 11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	[redacted], <i>Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2019
Analiza kliniczna	[redacted] Załocha J., <i>Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2019
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted], <i>Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2018
Armstrong 2019	Armstrong A., Puig L., Joshi A., I in., <i>The comparative efficacy for novel treatment of moderate to severe plaque psoriasis. 2019 AAD Annual Meeting, Washington DC, March 1-5, 2019</i>
AWA Humira® 2015	Analiza Weryfikacyjna dla leku Humira®, Nr: AOTMiT-OT-4351-30/2015 z dnia 17 września 2015 r.
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, tablice trwania życia, <a href="http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx">http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx</a>
Chiu 2019	Chiu H.Y., Hui R.C., Tsai T.F. i in., <i>Predictors of time to relapse following ustekinumab withdrawal in patients with psoriasis who had responded to therapy: An eight-year multicenter study.</i> , J Am Acad Dermatol. 2019 Jan 28. pii: S0190-9622(19)30142-2
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Gordon 2018	Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M. i in., <i>Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials.</i> Lancet. 2018 Aug 25;392(10148):650-661
Komunikat DGL dot. kosztu rozliczenia	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7437.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7437.html</a>
Mahil 2019	Mahil S., Ezejimofor M., Exton L, I in., <i>Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis</i> , przedstawiony na konferencji Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego w lipcu 2019 roku
Noe 2018	Noe M., Shin D., Wan M., I in., <i>Objective Measures of Psoriasis Severity Predict Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study.</i> , J Invest Dermatol. 2018 Jan;138(1):228-230

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Palotai 2010	Palotai T., Szepietowski J.C., Pec J. i in., A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naïve patients with psoriasis in central and eastern Europe, <i>Acta dermatovenerologica Croatica</i> : ADC. 2010;w; 18(3): 151-161
Program lekowy leczenia łuszczycy plackowatej	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (ICD-10 L 40.0) regulowany załącznikiem B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.
Protokoły Zespołu Koordynacyjnego	Łuszczycza plackowata – protokoły: <a href="http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-łuszczycy-plackowatej-protokoły-z-posiedzen,10.html">http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-łuszczycy-plackowatej-protokoły-z-posiedzen,10.html</a> (dostęp 10.09.2019 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Skov 2018	Skov L., Thomsen S.F., Kristensen L.E. i in. <i>Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis</i> . <i>Br J Dermatol</i> . 2019 Jan;180(1):100-107, Epub 2018 Sep 26.
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, <a href="http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/">http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/</a> (data dostępu: 31.07.2019 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Wytyczne EuNetHTA	Methods for health economic evaluations – a guideline based on current practices in Europe, May 2015, <a href="https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf">https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf</a> (dostęp online: 12.09.2019)