



IGNORANTIA NOCET

Ilumetri[®] (tyl-drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.0

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:
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 5.12.2019 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

Autorzy	Wykonywane zadania
Grzegorz Binowski (adres do korespondencji: grzegorz.binowski@mahta.pl)	<ul style="list-style-type: none">⊗ Koncepcja analizy;⊗ Kontrola jakości;
Maciej Dzik	<ul style="list-style-type: none">⊗ Zdefiniowanie populacji;⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;⊗ Aspekty etyczne i społeczne

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 Almirall Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet.....	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywalne.....	12
2.5. Populacja	13
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	13
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	14
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	18
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.....	22
2.6. Analiza kosztów	23

2.6.1. Koszt wnioskowanej technologii medycznej	24
2.6.2. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie.....	25
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	28
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	31
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	31
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	31
3. Analiza wrażliwości	33
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	36
5. Aspekty etyczne i społeczne	36
6. Założenia i ograniczenia	37
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	38
8. Załączniki	40
8.1. Oszacowanie udziałów w rynku w grupie nowych rozpoczętych terapii	40
8.1.1. Zmienna objaśniana	40
8.1.2. Zmienne objaśniające	44
8.1.3. Wyniki analizy	46
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. Wynik analizy	49
8.3. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie	50

8.4. Protokoły Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej	50
8.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...52	
8.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	54
8.7. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	56
9. Spis tabel	57
10. Spis rysunków	59
11. Bibliografia.....	60

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	infliksymab
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
SMPT	System monitorowania programów terapeutycznych
TIL	tyldrakizumab
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 Ilumetri® (tyldrakizumab, TIL) 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.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z bazy Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) udostępnionych przez NFZ oraz informacji z *Protokołów Zespołu Koordynacyjnego* i *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 tyldrakizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą stosowane są leki biologiczne: adalimumab, infliksymab, etanercept, ustekinumab, iksekizumab oraz sekukinumab. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której tyldrakizumab 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.

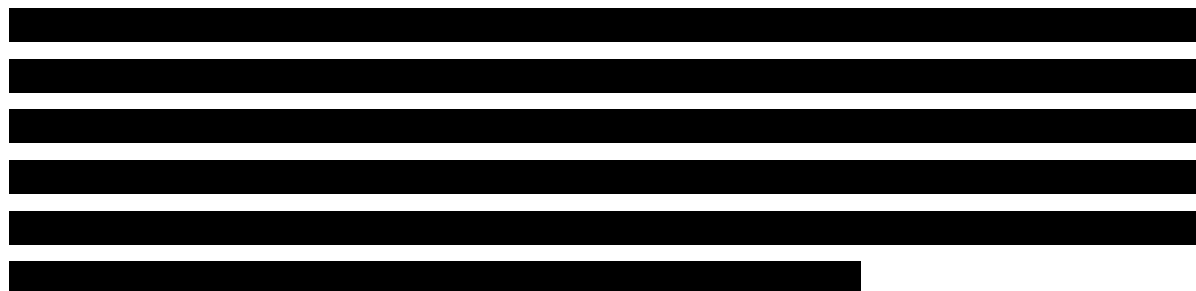
Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu leczenia wspomagającego oraz kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności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



Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego



[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu tyldakizumabu (Ilumetri®) 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 plackową. [REDACTED]

[REDACTED]

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).

[REDACTED]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ilumetri® 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 Ilumetri® (tyl drakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej 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 Ilumetri® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Excel, 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 września 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.
-

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 września 2020 roku do końca sierpnia 2022 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 publiczny¹).

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. [REDACTED]

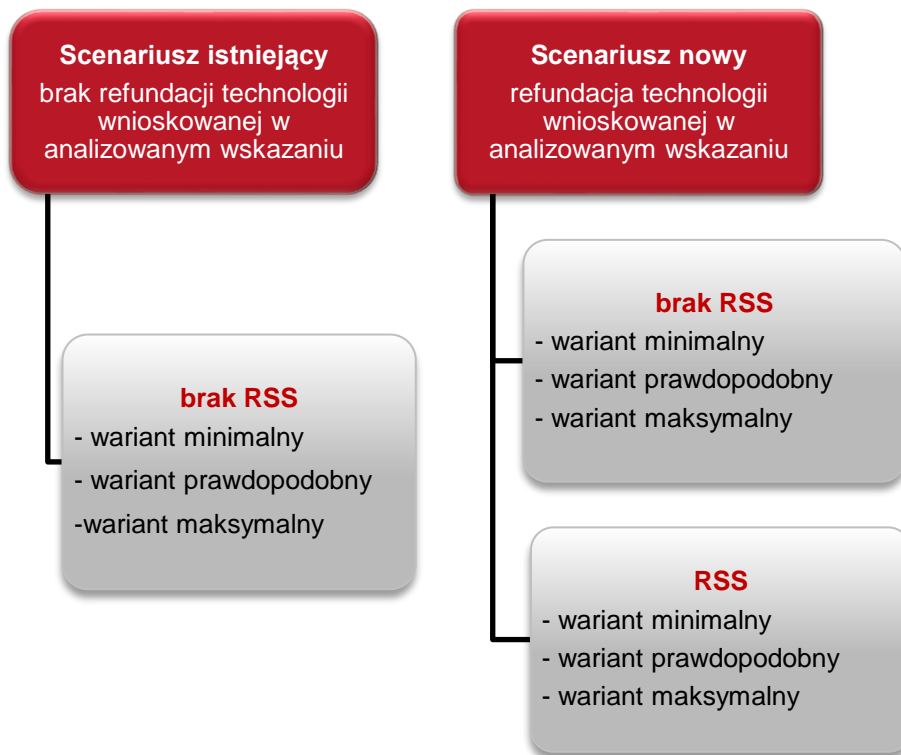
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty: minimalny, prawdopodobny i maksymalny. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

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.

¹ 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 Ilumetri®*, tyldrakizumab 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 wyniesieć

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 Ilumetri® 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 Ilumetri®*. 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 umiarkowanym lub ciężkim, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat wyznaczenia populacji docelowej.

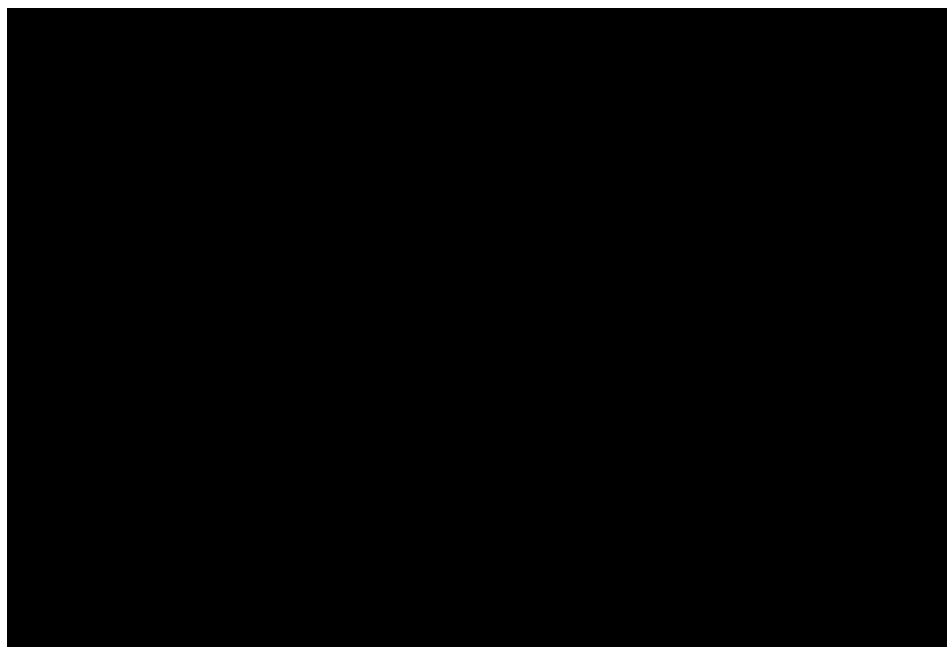
Rysunek 2.
Metodyka wyznaczenia populacji docelowej



W analizie przyjęto, że populację docelową (w przeliczeniu na rok) stanowią chorzy, którzy rozpoczynają nową w rozumieniu zapisów programu lekowego terapię lekami biologicznymi a także ci spośród pacjentów kontynuujących leczenie w programie lekowym, którzy zmieniają lek w trakcie terapii, np. ze względu na działania niepożądane.

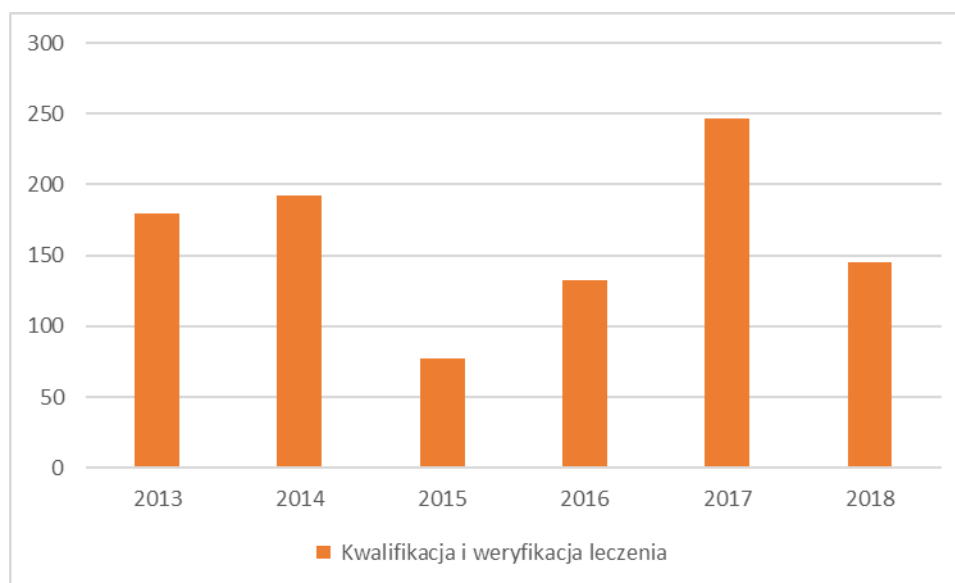
[Redacted content]

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.

Rysunek 4.
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym B.47 według sprawozdań NFZ












[Redacted text block]

Tabela 1.
Prognoza liczby nowych terapii w horyzoncie BIA

Wariant oszacowania	1 rok	2 rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]










[Redacted text block]

Tabela 2.
Prognoza liczby pacjentów zmieniających leki w horyzoncie BIA

Wariant oszacowania	1 rok	2 rok
		
		
		

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

Tabela 3.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wariant oszacowania	1 rok	2 rok
		
		
		

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana



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 tyldrakizumab. Udziały powyżej wymienionych technologii medycznych określono odrębnie dla

grupy nowych rozpoczętych terapii i dla grupy pacjentów zmieniających leki na podstawie danych z bazy SMPT.

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 tyldrakizumabem możliwa będzie obiektywna prognoza udziału w rynku zdobytego przez tę substancję.

Od listopada 2019 roku uległy zmianie zasady leczenia w programie lekowym B.47, m.in. ustanowiono wspólny czas do zakończenia leczenia wynoszący 96 tygodni dla wszystkich leków oraz rozszerzono zakres refundacji dla adalimumabu i etanerceptu o postać umiarkowaną. Obecnie nie istnieją jeszcze żadne dane z rynku, mówiące o tym jaki wpływ opisane powyżej zmiany będą mieć na strukturę refundacji. Wykorzystywane dane z bazy SMPT pochodzą z okresu sprzed wprowadzenia opisywanych zmian. W związku z tym wykorzystując model wielomianowy wykonano dwie prognozy refundacji: jedną dla scenariusza istniejącego i drugą dla scenariusza nowego. W scenariuszu istniejącym dla każdej terapii uwzględniono nowe wartości zmiennych objaśniających zgodnie z obowiązującym programem lekowym. Szczegółowo dopasowanie modelu opisano w rozdziale 8.1. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki modelu wielomianowego. W wierszu „w przeszłości” przedstawiono prognozę udziałów w rynku przy założeniu, że program lekowy nie został zmodyfikowany w listopadzie 2019 roku. Natomiast w wierszu „istniejący” przedstawiono prognozę uwzględniającą obecnie obowiązujący program lekowy ale nie uwzględniającą tyldrakizumabu. W wierszu „Nowy” przedstawiono prognozę uwzględniającą obowiązujący program lekowy oraz refundację tyldrakizumabu.

Tabela 4.
Udziały w grupie nowych rozpoczętych terapii chorych

Scenariusz	UST	ADA	ETA	INF	SEK	IKS	TIL
W przeszłości	■	■	■	■	■	■	■
Istniejący	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	UST	ADA	ETA	INF	SEK	IKS	TIL

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

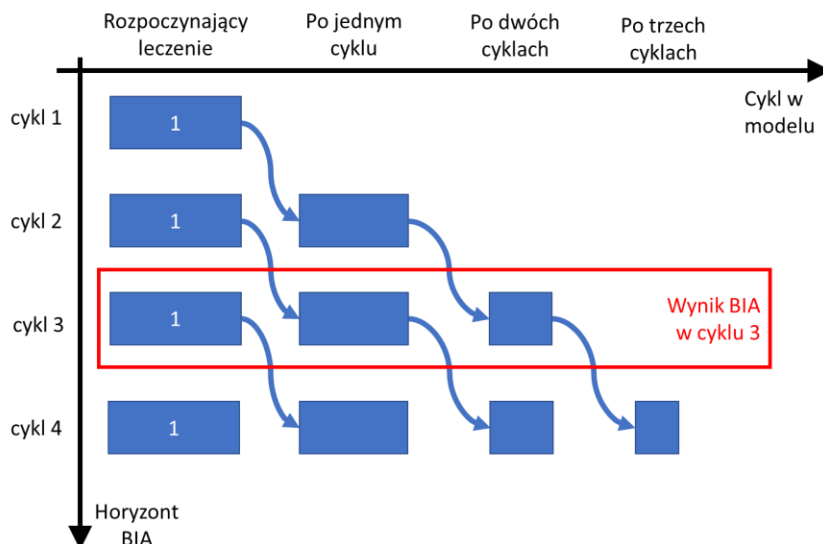
Tabela 5.
Udziały w grupie chorych zmieniających lek

Scenariusz	UST	ADA	ETA	INF	SEK	IKS	TIL

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 leczenia 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 do chorych 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 łuszczycy 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
Scenariusz istniejący			
■	■	■	■
■	■	■	■
Scenariusz nowy			
■	■	■	■
■	■	■	■

Wielkość dostaw tyldrakizumabu (Ilumetri®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.7.).

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



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
■	■	■

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. 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.

2.6.2. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie

Wszystkie koszty oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w *Analizie ekonomicznej*, w szczególności koszty BSC. W tabeli poniżej przedstawiono koszty całkowite terapii lekami biologicznymi stanowiące sumę kosztu leków, kosztu podania, kosztu zdarzeń niepożądanych oraz kosztu monitorowania.

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
Parametry analizy wpływu na budżet				
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.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Długość stosowania leków biologicznych w ramach programu lekowego				

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
Tyldrakizumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Projekt programu lekowego
Ustekinumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Opis programu lekowego
Adalimumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Opis programu lekowego
Etanercept	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Opis programu lekowego
Sekukinumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Opis programu lekowego
Iksekizumab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Opis programu lekowego
Infliksymab	96 tygodni	n/d	n/d	Wartość stała	Opis programu lekowego
Parametry kosztowe					
Koszty terapii lekami biologicznymi	Tabela 10	n/d	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna
Pozostałe koszty uwzględnione w problemie zdrowotnym	Zaczerpnięte bez zmian z analizy ekonomicznej	n/d	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna

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

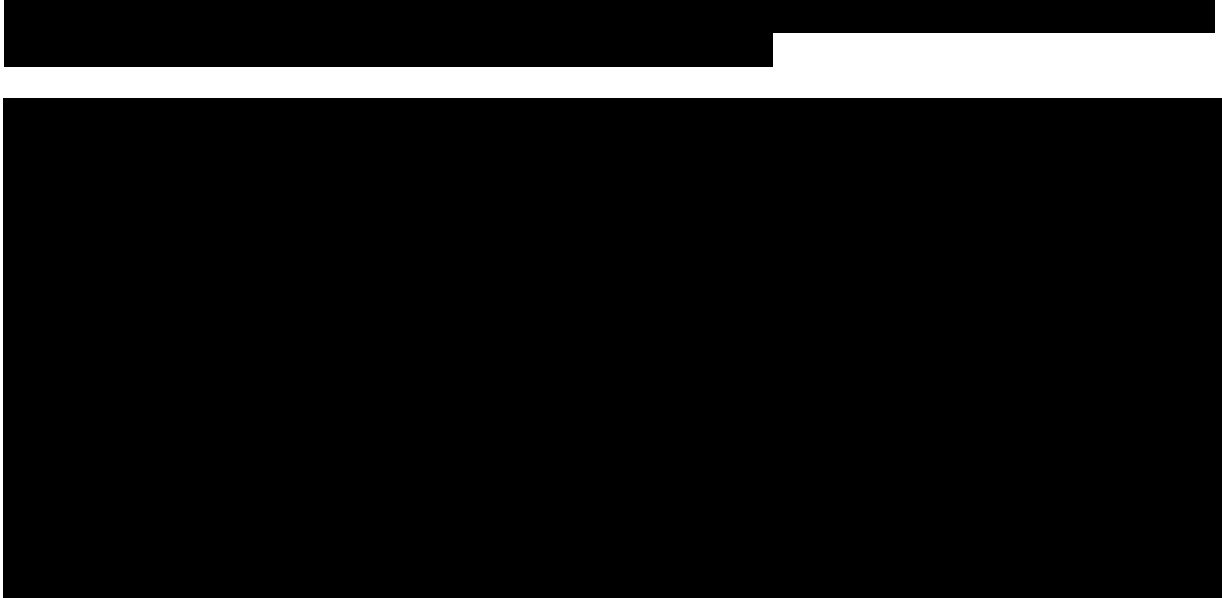
Tabela 13.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

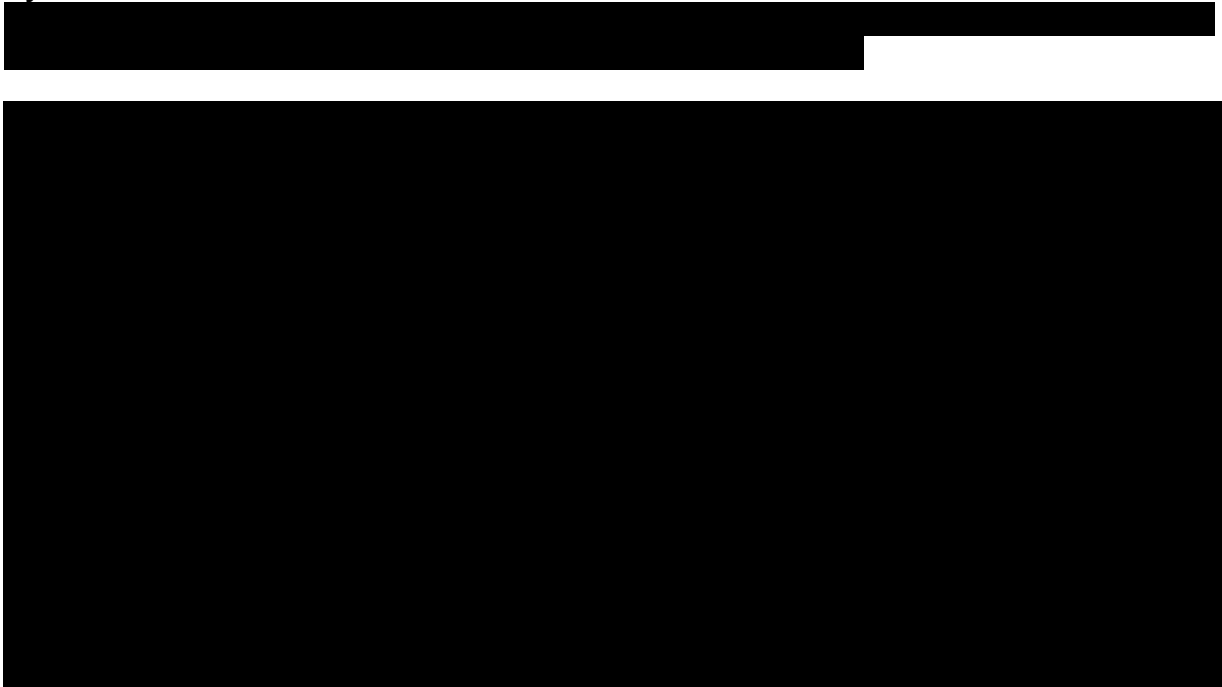
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					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

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 1.1.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Ilumetri® (tyldrakizumab) 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 Ilumetri® 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 tyldrakizumabu 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.

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

Warunek	Wartość
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
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
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
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
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
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
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 8.5. Podstawę

limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek ilumetri® 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 Ilumetri® (tyldrakizumab) 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*. 

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 września 2020 do końca sierpnia 2022 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 tyldrakizumabu otrzymano od Zamawiającego.

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

[Redacted content]

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 Ilumetri® 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

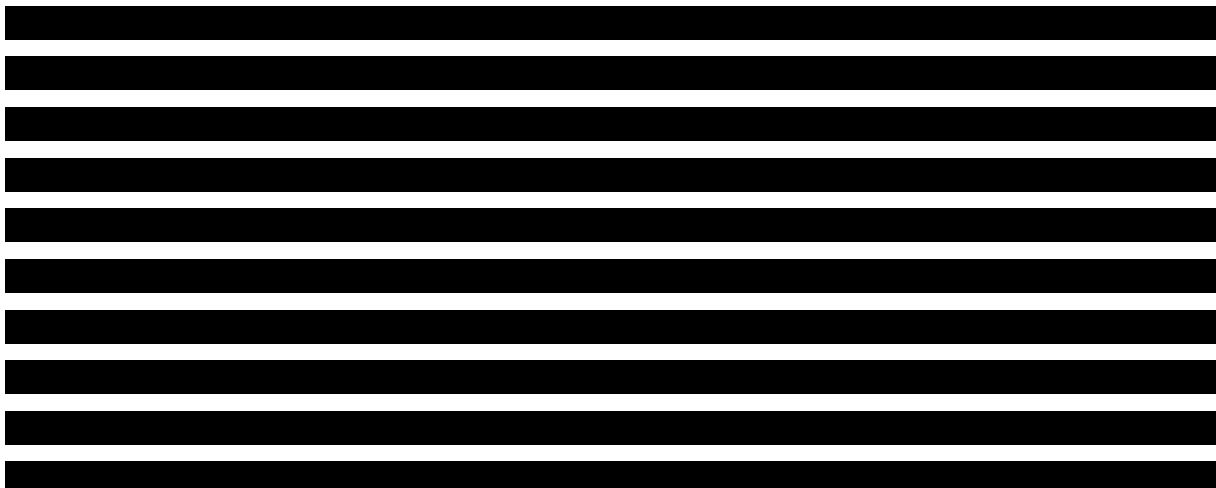
Udziały w rynku oszacowano za pomocą modelu regresji wielomianowy logit (ang. multinomial logit). Model ten stosuje się gdy zmienna zależna (objaśniana) jest zmienną jakościową, której zbiór wartości (tzw. kategorii) zawiera co najmniej trzy elementy a kategorii nie można uporządkować.

Niech Y_{ij} oznacza zdarzenie polegające na rozpoczęciu przez i-tego pacjenta terapii lekiem j. Prawdopodobieństwo zdarzenia Y_{ij} w modelu wielomianowym jest dane równaniem:

$$P(Y_{ij}) = \frac{\exp(x_{ij}\beta)}{\sum_{i=1}^N \exp(x_{ij}\beta)}$$

gdzie x_{ij} jest wektorem zmiennych objaśniających, które opisują pacjenta i oraz terapię lekiem j natomiast β jest wektorem parametrów modelu. Wartości parametrów β nie posiadają oczywistej interpretacji ale znaki parametrów wskazują na to jaki jest wpływ danej zmiennej objaśniającej na prawdopodobieństwo: gdy znak jest ujemny oznacza to, że cecha ma negatywny wpływ na prawdopodobieństwo rozpoczęcia terapii, natomiast gdy jest dodatni, cecha ma pozytywny wpływ na opracowanie terapii.

8.1.1. Zmienna objaśniana



[Redacted text block]

[Redacted text block]

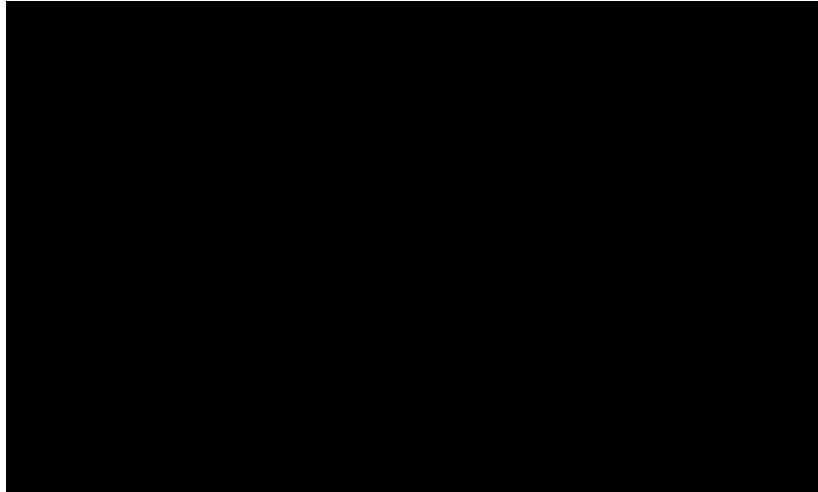
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 8.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

Tabela 17.

[Redacted text block]

Rok	Nowi	Zmieniający	Odsetek zmian terapii
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rok	Nowi	Zmieniający	Odsetek zmian terapii
█	█	█	█
█	█	█	█

Na podstawie obliczeń przedstawionych w tabeli powyżej przyjęto, że średnio 44% pacjentów stosujących SEK lub IKS są to chorzy, którzy zmienili leczenie. Następnie przyrost pacjentów stosujących IKS i SEK pomnożony przez powyższy odsetek. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki:

Tabela 18.

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

█
█
█
█
█
█
█
█
█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

8.1.2. Zmienne objaśniające

W tabeli poniżej przedstawiono zmienne przy pomocy których wyjaśniono udziały w rynku poszczególnych terapii:

Tabela 19.
Zestawienie zmiennych objaśniających

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 tabelach poniżej przedstawiono wartości zmiennych objaśniających.

Tabela 20.
Wartości zmiennych objaśniających opisujących terapie – stałe w czasie

[Redacted text block]

Tabela 21.
[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.3. Wyniki analizy

Za pomocą dodatku *Solver* w programie Excel oszacowano wartości parametrów modelu tak aby zminimalizować kwadrat odchyłeń wartości dopasowanych od obserwowanych. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów

Tabela 22.
Oszacowania parametrów modelu wielomianowy logit

Parametr	Oszacowanie parametrów
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2. Oszacowanie udziałów w rynku w grupie chorych zmieniających leki

Udziały w rynku w grupie chorych zmieniających leki oszacowano tą samą metodą, którą oszacowano udziały w grupie nowych rozpoczętych terapii. Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 8.1.

8.2.1. Zmienna objaśniana

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 24.

[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 text block]

[Redacted text block]

8.2.2. Zmienne objaśniające

[Redacted text block]

8.2.3. Wynik analizy

Za pomocą dodatku *Solver* w programie Excel oszacowano wartości parametrów modelu tak aby zminimalizować kwadrat odchyłeń wartości dopasowanych od obserwowanych. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów

Tabela 25.

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

[Redacted content]

Tabela 26.
Prognoza udziałów w grupie zmieniających lek w scenariuszu nowym

8.3. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Założenia dotyczące dawkowania leków przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

8.4. Protokoły Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej

Tabela 27.
Liczba pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.47

Numer protokołu	Miesiąc z wykazem danych	Liczba zakwalifikowanych pacjentów
3	kwi-13	55
	maj-13	
	cze-13	
4	lip-13	12

Numer protokołu	Miesiąc z wykazem danych	Liczba zakwalifikowanych pacjentów
5	sie-13	14
6	wrz-13	13
7	paź-13	20
8	lis-13	17
9	gru-13	25
	sty-14	
10	lut-14	23
11	mar-14	23
12	kwi-14	1
13	maj-14	29
14	cze-14	21
15	lip-14	49
	sie-14	
	wrz-14	
16	paź-14	18
17	lis-14	13
18	gru-14	10
	sty-15	10
19	lut-15	8
	mar-15	19
	kwi-15	7
20	maj-15	18
	cze-15	11
	lip-15	22
	sie-15	3
	wrz-15	13
	paź-15	10
21	lis-15	11
	gru-15	10
	sty-16	11
	lut-16	13
	mar-16	13
22	kwi-16	4
	maj-16	14
	cze-16	8
	lip-16	18
	sie-16	11

Numer protokołu	Miesiąc z wykazem danych	Liczba zakwalifikowanych pacjentów
	wrz-16	9
	paź-16	10
23	lis-16	7
	gru-16	11
	sty-17	25
	lut-17	15
	mar-17	27
	kwi-17	14
24	maj-17	b.d.
25	cze-17	b.d.
26	paź-17	55
	lis-17	37
27	gru-17	b.d.
	sty-18	b.d.
28	lut-18	b.d.
	mar-18	b.d.
	kwi-18	b.d.
	maj-18	b.d.
	cze-18	b.d.
	lip-18	b.d.
	sie-18	b.d.
	wrz-18	b.d.
	paź-18	b.d.
	lis-18	b.d.
29	sty-19	b.d.
30	maj-19	b.d.

8.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ilumetri® 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.

Tyldrakizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1/k 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. Tyldrakizumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin.

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-17A/F) [*ChPL Taltz*®];
- ⊕ sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, 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 Enebre*®].

Objęcie refundacją tyldrakizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ilumetri® 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 Ilumetri® będzie stanowić podstawę limitu w nowej, utworzonej grupie limitowej.

Dodatkowo w przypadku leku Ilumetri® 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 Ilumetri® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

Tabela 28.

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.
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	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	
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 1.1.
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 (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
12.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
12.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • 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) • 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) 	TAK, rozdział 8.5.

8.7. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 29.

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





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

9. Spis tabel

Tabela 1. Prognoza liczby nowych terapii w horyzoncie BIA.....	17
Tabela 2. Prognoza liczby pacjentów zmieniających leki w horyzoncie BIA.....	18
Tabela 3. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	18
Tabela 4. Udziały w grupie nowych rozpoczętych terapii chorych.....	19
Tabela 5. Udziały w grupie chorych zmieniających lek	20
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>	22
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	24
Tabela 9. Cena leku Ilumetri®, 100 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	24
Tabela 10. Koszt całkowity terapii lekami biologicznymi w przeliczeniu na cykl	26
Tabela 11. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	29
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	31
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	32
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS.....	35
Tabela 15. Aspekty społeczne i etyczne.....	36
Tabela 16. [REDACTED].....	43

Tabela 17. [REDACTED]	43
Tabela 18. [REDACTED]	44
Tabela 19. Zestawienie zmiennych objaśniających	44
Tabela 20. Wartości zmiennych objaśniających opisujących terapie – stałe w czasie.....	45
Tabela 21. [REDACTED]	46
Tabela 22. Oszacowania parametrów modelu wielomianowy logit.....	47
Tabela 23. [REDACTED]	48
Tabela 24. [REDACTED]	48
Tabela 25. [REDACTED]	49
Tabela 26. Prognoza udziałów w grupie zmieniających lek w scenariuszu nowym	50
Tabela 27. Liczba pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.47	50
Tabela 28. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54
Tabela 29. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	56

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	13
Rysunek 2. Metodyka wyznaczenia populacji docelowej	15
Rysunek 3. 	16
Rysunek 4. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym B.47 według sprawozdań NFZ	16
Rysunek 5. Schemat działania modelu BIA	21
Rysunek 6. 	33
Rysunek 7. 	33
Rysunek 8. 	42

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	[redacted] i in., <i>Ilumetri® (tyldrakizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2019
Analiza kliniczna	[redacted] <i>Ilumetri® (tyldrakizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2019
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] <i>Ilumetri® (tyldrakizumab) 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, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx
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 Ilumetri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®
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.)
Dostęp do leczenia biologicznego	<i>Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce</i> , Medical Healthcare Institute, Październik 2019, https://www.producencilekow.pl/wp-content/uploads/2019/10/raport-calosc-v2.pdf
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
Palotai 2010	Palotai T., Szepietowski J.C., Pec J. i in., <i>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: ADC. 2010;w; 18(3): 151-161

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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	Łuszczycyca plackowata – protokoły: http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-łuszczycy-plackowatej-protokoły-z-posiedzen,10.html (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> . Br J Dermatol. 2019 Jan;180(1):100-107, Epub 2018 Sep 26.
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/ (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 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 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, https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf (dostęp online: 12.09.2019)