



IGNORANTIA NOCET

Litfulo[®] (ritlecytynib) w leczeniu łysienia plackowatego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 16.12.2024 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 02-661
ul. Modra 90/111

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 16 grudnia 2024 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.58.2024.2.ML. Pierwotnie analiza została zakończona 20 czerwca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza kosztowa; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza kosztowa; • Modelowanie;

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	18
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	20
5.1. Model CUA.....	20
5.1.1. Struktura modelu.....	20
5.1.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
5.1.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.....	27
5.1.4. Jakość życia w modelu.....	28
5.1.5. Horyzont czasowy w modelu	30
5.1.6. Dyskontowanie.....	31
5.2. Model CMA	32
5.2.1. Struktura modelu.....	32
5.2.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	34
5.2.3. Horyzont czasowy w modelu	37
5.2.4. Dyskontowanie.....	37
6. Analiza kosztów.....	37

6.1. Koszt leków	39
6.1.1. Dawkowanie leków	39
6.1.2. Ceny leków	42
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	44
6.2. Koszty kwalifikacji chorych do leczenia	45
6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	46
6.4. Koszty leczenia wspomagającego.....	51
6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości).....	52
7. Założenia i dane wejściowe	54
8. Wyniki analizy	60
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	60
8.2. Analiza minimalizacji kosztów	61
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	63
9.1. Analiza wartości skrajnych	63
9.2. Analiza scenariuszy	72
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	83
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	84
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	85
11. Walidacja modelu	89
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	89
11.2. Walidacja konwergencji.....	91
11.3. Walidacja zewnętrzna	94

12. Ograniczenia.....	96
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	101
14. Dyskusja	103
15. Załączniki	103
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	103
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	103
15.1.2. Strategia wyszukiwania	104
15.1.3. Selekcja badań.....	105
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	107
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	107
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	109
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	109
15.2.2. Strategia wyszukiwania	110
15.2.3. Selekcja badań.....	111
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	113
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	113
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej	113
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	113
15.3.2. Strategia wyszukiwania	114

15.3.3. Selekcja badań.....	114
15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	117
15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	117
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	123
16. Spis tabel	126
17. Spis rysunków	131
18. Bibliografia.....	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	łac. <i>alopecia areata</i> – łysienie plackowate
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BAR	barycytytib
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
cDLQI	ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> - dermatologiczny kwestionariusz oceny jakości życia dla dzieci
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko ostrej fazy
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – dermatologiczny kwestionariusz oceny jakości życia
EAG	ang. <i>External Assessment Group</i> – komitet współpracujący z NICE w ocenie złożonej submisji
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FAS	ang. <i>Full analysis Set</i> – pełna analizowana populacja
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GPT	ang. glutamic-pyruvic transaminase – aminotransferaza alaninowa
HBs	Antygen HBs, białko S – antygen wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteiny o dużej gęstości
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LDL	Ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości

Skrót	Rozwinięcie
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OB	Odczyn Biernackiego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>Patient reported outcome</i> – punkty oceniane przez chorych
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RIT	ritlecytynib
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTG	Badanie rentgenowskie
SALT	ang. <i>Severity of Alopecia Tool</i> – wskaźnik oceny nasilenia łysienia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem, służąca ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
β-HCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Litfulo® (ritlecytyrib, RIT) w leczeniu łysienia plackowatego o nasileniu ciężkim u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Populacja docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą problemu* stanowią, wedle zapisów *ChPL Litfulo®*, dorośli chorzy oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza, z ciężkim nasileniem łysienia plackowatego (ang. *alopecia areata*, AA). Rozważana populacja docelowa została szczegółowo zawężona zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnym obciążeniem symptomami choroby, znacząco obniżającymi jakość życia oraz pogarszającymi funkcjonowanie w społeczeństwie. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Barycytyrib jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na AA, jednak jego refundacja dostępna jest w analizowanej populacji jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), tym samym nie korzysta z niej wielu chorych. Natomiast ritlecytyrib może być stosowany już od 12. roku życia, czyli również w grupie nastoletnich chorych, którzy w znaczącym stopniu dotknięci są symptomami AA i często bardziej obciążeni skutkami choroby, a nie mają dostępu do żadnej zarejestrowanej w leczeniu łysienia plackowatego terapii. W związku z tym, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza wśród chorych na łysienie plackowate. Z uwagi na ograniczenia związane ze stosowaniem obecnie dostępnych leków, konieczne jest zwiększanie dostępności efektywnych i bezpieczniejszych terapii [*Analiza kliniczna*].

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ritlecytyrib porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- barycytynib (BAR);
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Do oceny opłacalności stosowania ritlecytynibu względem BSC wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego *ALLEGRO 2/3*, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z placebo (w niniejszej analizie określonego jako BSC – rozumianego jak brak leczenia farmakologicznego).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a barycytynibem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych względem BSC wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Natomiast w celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem barycytynibu skonstruowano model *de novo*. W obu modelach uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wspomagającego oraz w analizie wrażliwości również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

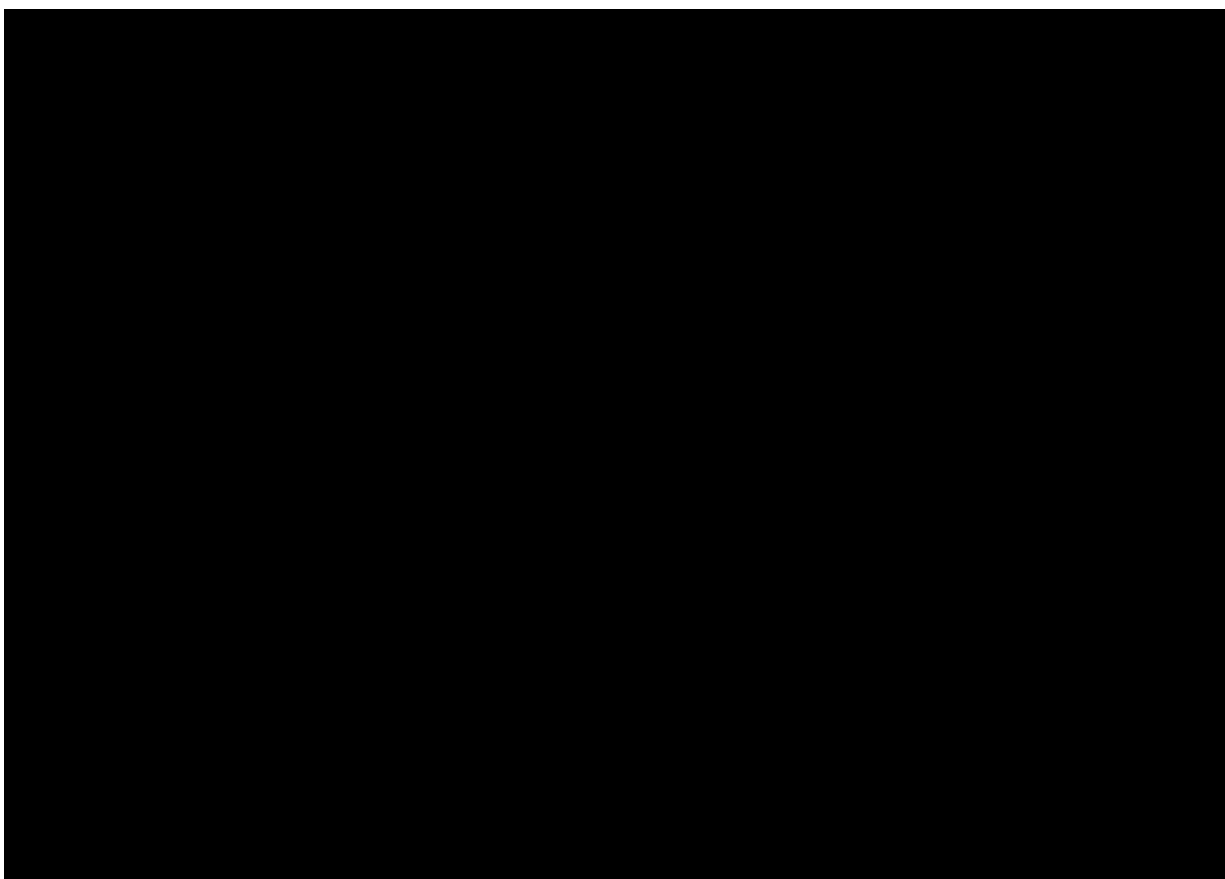
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ritlecytyribu vs BSC

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

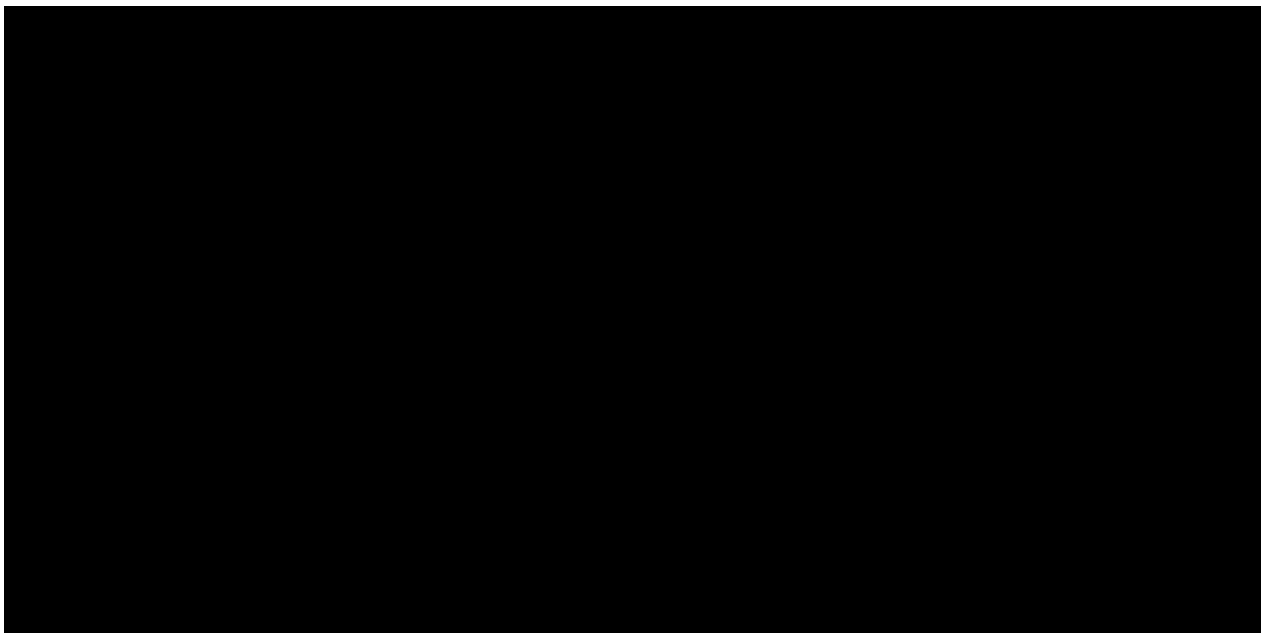


Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	RIT	BSC	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			0,48
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			88 625,93
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			88 585,63
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego		185 991,68	

Kategoria wynikowa	RIT	BSC	Wartość inkrementalna
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	185 907,11		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Litfulo® w perspektywie płatnika publicznego			
Progowa cena zbytu netto leku Litfulo® w perspektywie wspólnej			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (z perspektywy płatnika publicznego i w wariancie z RSS) na wyniki porównania RIT z BSC mają następujące parametry / scenariusze:



Uwzględnienie pozostałych alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wyników w zakresie opłacalności większych niż 10%.

Wyniki analizy probabilistycznej z uwzględnieniem RSS wskazują



Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla RIT vs BAR:

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	RIT	BAR	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Litfulo® w perspektywie płatnika publicznego			
Progowa cena zbytu netto leku Litfulo® w perspektywie wspólnej			

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	RIT	BAR	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			36 319,86
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			36 319,86
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Litfulo® w perspektywie płatnika publicznego			
Progowa cena zbytu netto leku Litfulo® w perspektywie wspólnej			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS) na wyniki porównania RIT z BAR mają następujące parametry / scenariusze:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe z rozważanych parametrów czy scenariuszy nie zmieniają wyniku (kosztu inkrementalnego) w stopniu większym niż 10%.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Ritlecytyrib jest pierwszą zarejestrowaną terapią dla nastoletnich chorych z ciężkim nasileniem łysienia plackowatego oraz jedną z niewielu dostępnych terapii dla dorosłych chorych z tym schorzeniem. [REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie ritlecytyribu względem BSC, związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Litfulo® oraz brak alternatywnego leczenia bądź ograniczony dostęp do leczenia, finansowanie ritlecytyribu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Litfulo® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie ciężkich przypadków łysienia plackowatego, mogące oprócz poprawy zdrowia znacząco polepszyć jakość życia chorych i ich funkcjonowanie w społeczeństwie. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy nie mieli do dyspozycji żadnej opcji terapeutycznej w populacji chorych poniżej 18 roku życia oraz bardzo ograniczony wybór terapii w populacji chorych dorosłych, będą mogli również zastosować skuteczną terapię lekiem Litfulo®.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ritlecytynibu (Litfulo®) w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starsi z łysieniem plackowatym o nasileniu ciężkim. Szczegółowa charakterystyka chorych została doprecyzowana zapisami proponowanego <i>Programu lekowego</i>.
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> • ritlecytytib (RIT).
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> • barycytytib (BAR); • najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> • koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) • efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy w przypadku analizy kosztów-użyteczności (CUA), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ritlecytynibu względem BSC (w całej populacji) oraz na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*) w przypadku analizy minimalizacji kosztów (CMA), w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego względem barycytynibu u dorosłych chorych, stosowanych w Polsce w leczeniu łusienia plackowatego o nasileniu ciężkim. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu CUA przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, niepublikowanych danych jednostkowych z badania *ALLEGRO 2b/3* [Danych od Wnioskodawcy – dane jednostkowe, Dane od Wnioskodawcy - Ritlecitinib CEM Report Feb 2023] oraz badaniach odnalezionym w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o oba modele zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a BSC oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a barycetynybem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii

opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 72 547 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **217 641 PLN**.

W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Natomiast w celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem BAR skonstruowano dodatkowy model Markowa *de novo*. W modelach tych uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

5.1. Model CUA

5.1.1. Struktura modelu

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych w modelu została scharakteryzowana przy uwzględnieniu danych z badania *ALLEGRO 2b/3*. Średni wiek wejściowy w modelach to 32,4 lat, natomiast odsetek kobiet to 54,6% [King 2023]. W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności oraz ze względu na wiek w celu określenia kosztów stosowania poszczególnych terapii na podstawie *Danych GUS*, przy czym odsetek populacji 12-17 do całej analizowanej populacji estymowano z uwzględnieniem chorobowości na podstawie badania *Lee 2020*. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości uwzględniono wartości skrajne dla charakterystyki wiekowej, w tym również wiek początkowy na podstawie *Danych GUS* dla ogólnej populacji polskiej.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek wejścia do modelu	32,4	

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek kobiet (%)	54,6%	<i>King 2023, Dane GUS, Lee 2020</i>
Odsetek populacji 12-17 do całej modelowanej populacji	9,5%	

Poniżej przedstawiono strukturę modelu CUA w analizie.

W modelu uwzględniono dziewięć stanów:

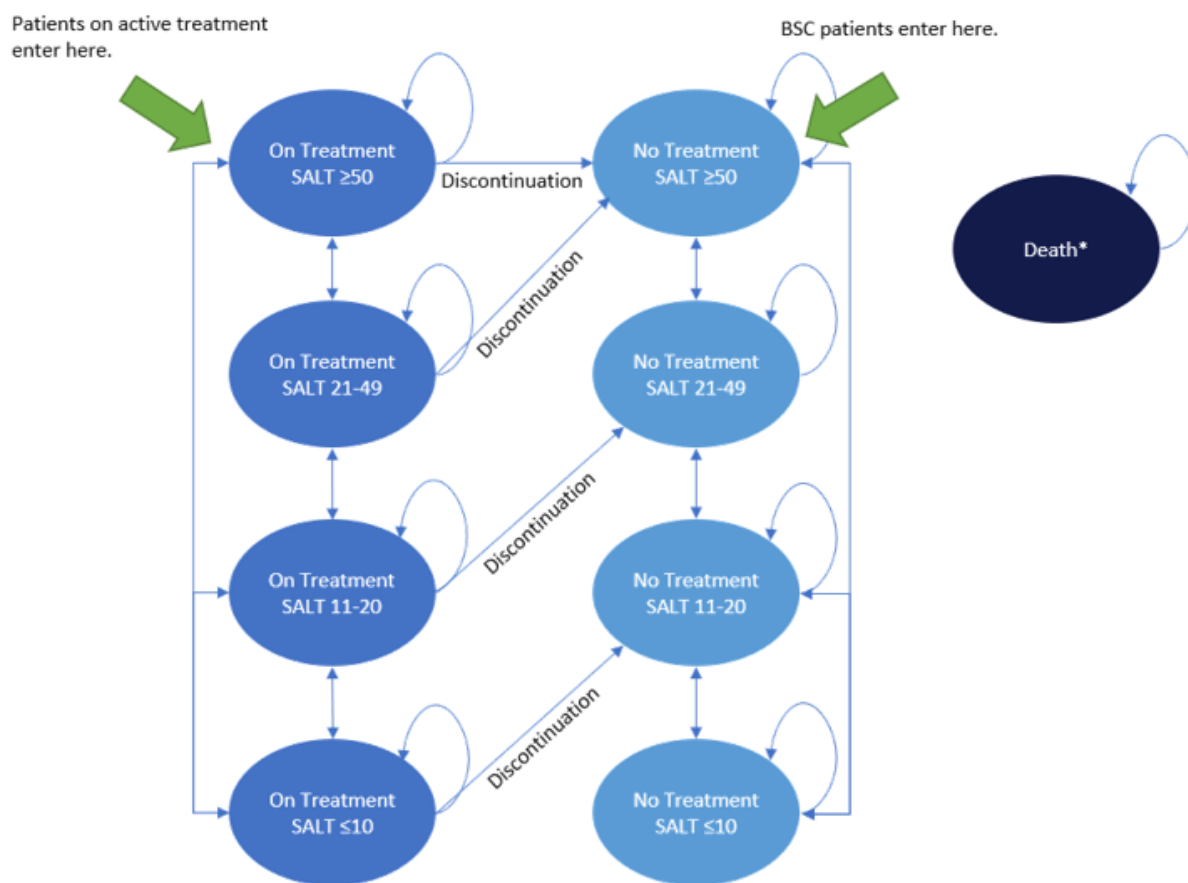
1. aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥ 50 ,
2. aktywne leczenie z wynikiem SALT 21-49,
3. aktywne leczenie z wynikiem SALT 11-20,
4. aktywne leczenie z wynikiem SALT ≤ 10 ,
5. poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50 ,
6. poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 21-49,
7. poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 11-20,
8. poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≤ 10 ,
9. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 12 tygodniowych (co odpowiada długości wykonywania badań w ramach monitorowania leczenia) w horyzoncie dożywotnim. Zmiany wartości wskaźnika SALT albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

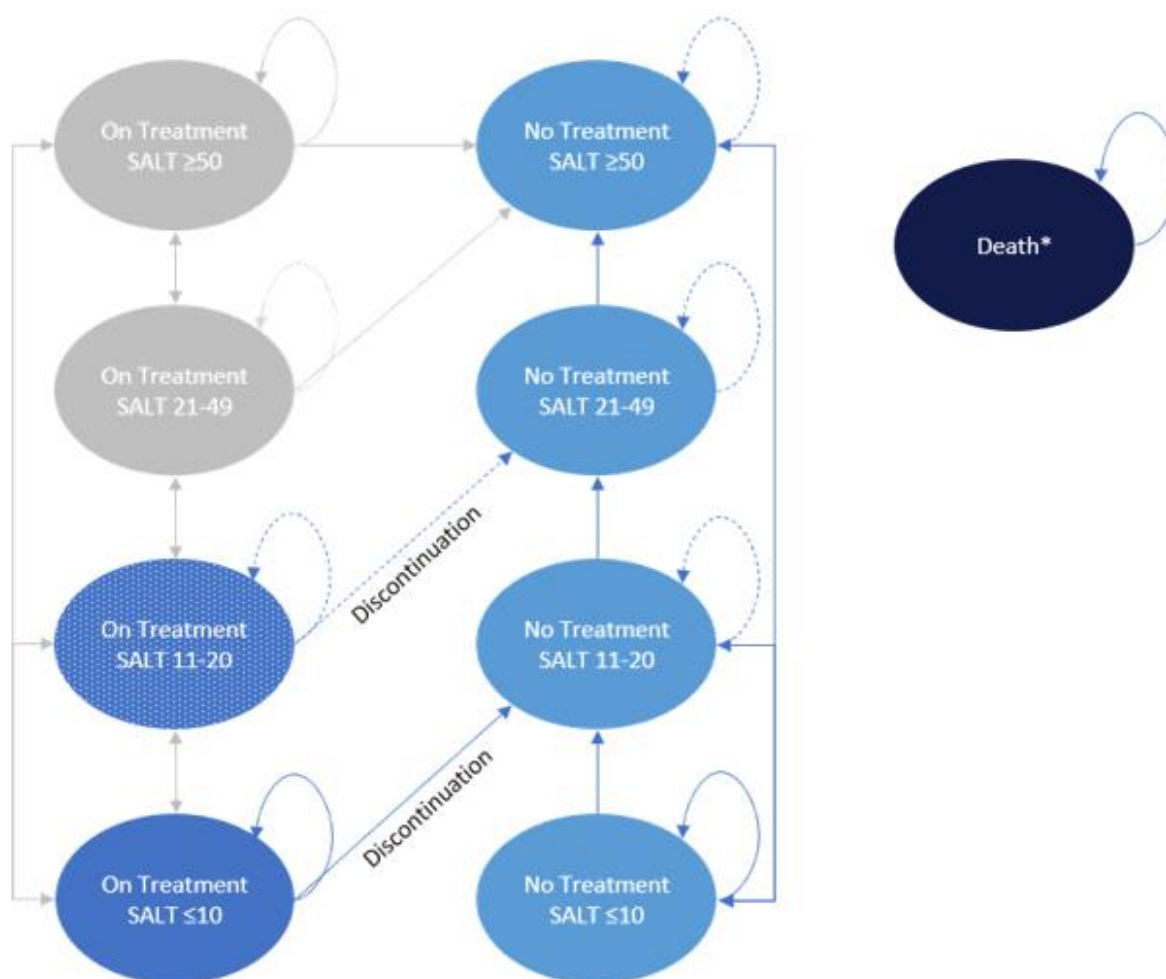
Zgodnie z kryterium oceny odpowiedzi na leczenie aktywną terapią chorych na AA w modelu wyłączono możliwość kontynuacji leczenia chorych w poszczególnych stanach po 24. tygodniach terapii.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentują rysunki poniżej. Stany z odpowiednimi wynikami SALT, uwzględniające aktywne leczenie są oznaczone jako *On treatment*, natomiast stany poza aktywnym leczeniem oznaczone są jako *No treatment*. Stan *Death* reprezentuje stan ZGON.

Rysunek 1.
Struktura modelu dla pierwszych 3 cyklach terapii



Rysunek 2.
Struktura modelu po 3. cyklu terapii



Stanem początkowym w ramieniu RIT, czyli stanem, w którym chorzy pojawiają się w modelu, jest stan *aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥50* (Rysunek 1.). Przez pierwsze trzy cykle terapii chorzy mogą pozostać w tym stanie, bądź w przypadku poprawy stanu zdrowia przejść do pozostałych stanów aktywnej terapii.

Po ocenie odpowiedzi na leczenie (w 3. cyklu) terapii w ramieniu RIT pomijane są stany: *aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥50* oraz *aktywne leczenie z wynikiem SALT 21-49*, będące efektem kryterium wyłączenia chorych z programu lekowego, którzy nie osiągnęli wyniku SALT ≤20 – zaznaczone kolorem szarym (Rysunek 2.). W 3. cyklu chorzy wyłączeni z leczenia przechodzą do stanu *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥50*. Ponadto w modelu przyjęto, że po 3. cyklu terapii wyniki SALT nie mogą już ulec poprawie. Zatem chorzy będący w stanach aktywnej terapii tj. *aktywne leczenie z wynikiem SALT 11-20* oraz *aktywne leczenie z wynikiem SALT ≤10*, pozostają w tych stanach do momentu dyskontynuacji

leczenia. Chorzy w przypadku dyskontynuacji terapii przechodzą ze stanu *aktywne leczenie z wynikiem SALT ≤ 10* do stanu *poza aktywnym leczeniem SALT 11-20*, bądź ze stanu *aktywne leczenie z wynikiem SALT 11-20* do stanu *poza aktywnym leczeniem SALT 21-49*. Stany *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 11-20* oraz *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 21-49* są stanami przejściowymi z uwzględnieniem progresji choroby, zatem chorzy będący w stanie *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 11-20* przechodzą do stanu *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 21-49* w następnym cyklu, natomiast chorzy będący w stanie *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 21-49* przechodzą do stanu *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50* w następnym cyklu. Chorzy znajdujący się w jednym ze stanów *poza aktywnym leczeniem*, nie mogą wrócić do któregośkolwiek ze stanów aktywnej terapii. W modelowaniu uwzględniono jednak możliwość wystąpienia spontanicznej remisji, w związku z czym chorzy będący w stanach *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT > 10* mogą przejść do stanu *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≤ 10* i pozostać w tym stanie do śmierci (stan ZGON).

Stanem początkowym w ramieniu BSC, jest stan *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50* (Rysunek 1.). Przez pierwsze dwa cykle terapii chorzy mogą pozostać w tym stanie, bądź w przypadku poprawy stanu zdrowia przejść do pozostałych stanów *poza aktywną terapią*. Po 2. cyklu terapii w ramieniu BSC przyjęto, że chorzy pozostają w stanie *poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50* (poza chorymi w stanie SALT ≤ 10 , którzy doznali spontanicznej remisji).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

Wedle zapisów proponowanego PL możliwe jest zaprzestanie leczenia na podstawie decyzji lekarza prowadzącego w zależności od występujących kryteriów (w tym oceny odpowiedzi na leczenie). U pacjenta może jednak zgodnie z zapisami proponowanego PL nastąpić przerwa w leczeniu. W niniejszym modelowaniu nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia i ponownego wznowienia go, ze względu na brak danych, które pozwoliłyby na modelowanie skuteczności takiego leczenia.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.1.3.

W rozdziale 5.1.1. opisano sposób obliczenia rozkładu chorych pomiędzy uwzględnionymi stanami w modelu CUA.

5.1.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

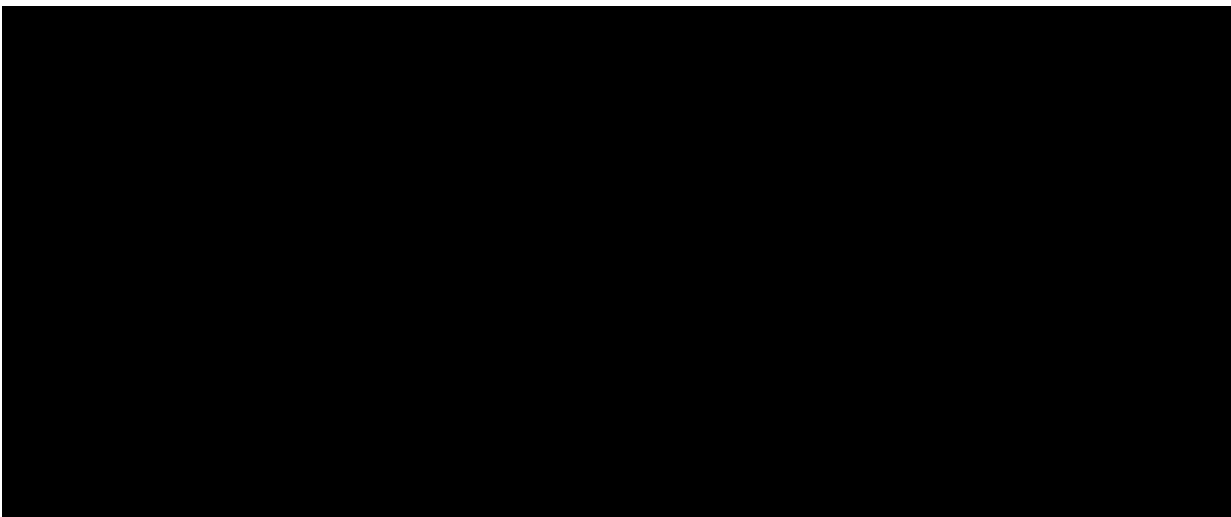
5.1.2.1. Ocena SALT i odpowiedź na leczenie

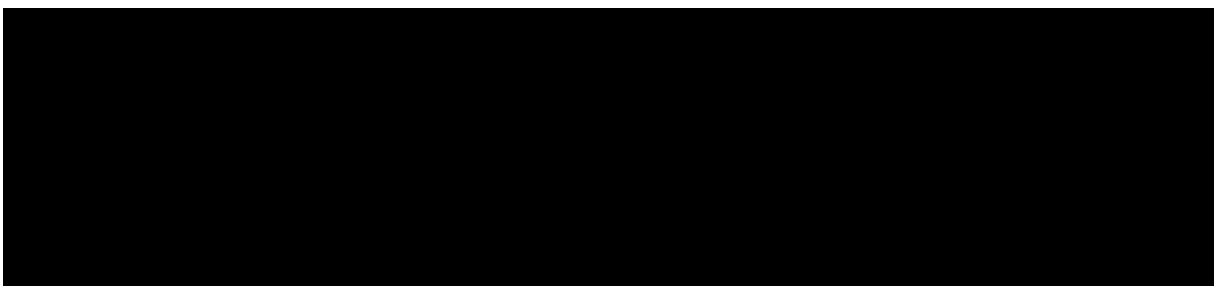
Rozkład chorych między stanami w modelu CUA został przyjęty zgodnie z danymi z modelu globalnego, na podstawie danych z badania klinicznego *ALLEGRO 2b/3*. Rozkład chorych w analizie podstawowej określono na podstawie danych FAS (ang. *Full analysis set*) dla pełnej populacji, od 12. r.ż. Przyjęto, że czas oceny odpowiedzi nastąpi w 24. tygodniu leczenia, tj. leczenie RIT zostanie zatrzymane we wskazanym tygodniu u chorych nieodpowiadających – wedle rozkładu chorych na podstawie punktacji SALT chorzy przejdą do stanów z odpowiednią punktacją SALT bez aktywnego leczenia.

W analizie wrażliwości testowano zarówno alternatywne źródła rozkładu danych, tj. dane dla populacji *systemic* - po wcześniejszym leczeniu systemowym, dane dla populacji dorosłych 18+, alternatywne punkty oceny odpowiedzi – 36. i 48. tyg. oraz ocenę według bardziej restrykcyjnego kryterium, tj. osiągnięcie SALT ≤ 10 .

W poniższej tabeli przedstawiono rozważane w analizie odsetki dla ramienia RIT.

Tabela 2.
Rozkład chorych w pierwszych cyklach modelu (aktywnego leczenia) w ramieniu RIT z badania *ALLEGRO 2b/3*





*W tabeli zaprezentowano odsetki z 36 tyg. oraz 48 tyg. leczenia dla wszystkich wariantów, jednak w analizie odsetki dla 36 i 48 tyg. uwzględnione są jedynie w wariancie analizy wrażliwości, w którym ocena następuje w 36 i 48 tyg. leczenia.

W ramieniu BSC dostępne dane z badania ALLEGRO 2b/3 obejmowały tylko czas do 24. tygodni (po tym czasie w ramieniu PLC w badaniu następowała zmiana na aktywne leczenie). W modelowaniu przyjęto, że w kolejnym cyklu (przyjętym punkcie oceny odpowiedzi w 24. tygodniu chorzy, którzy zgodnie z rozkładem z 24. tygodnia osiągnęli wynik SALT 11-49 doznają pogorszenia choroby i przejdą do stanu SALT 50-100 (poza chorymi, którzy osiągnęli spontaniczną remisję, tj. wynik poniżej SALT 10). W analizie wrażliwości rozpatrywano również wariant alternatywny, w którym nie uwzględniono pogorszenia stanu chorych na BSC i przyjęte dla 24 tyg. odsetki będą wyznaczały obsadę stanów do końca modelowanego horyzontu.

W poniższej tabeli przedstawiono rozważane w analizie odsetki dla ramienia BSC.

Tabela 3.
Rozkład chorych w pierwszych cyklach modelu w ramieniu BSC z badania ALLEGRO 2b/3

W modelowaniu przyjęto, że uzyskany efekt terapeutyczny w punkcie oceny będzie utrzymywał się w czasie (chorzy pozostaną w tych samych stanach) chyba, że doświadczą dyskontynuacji leczenia (opisanej w poniższym rozdziale 5.1.2.2) bądź zgonu. W przypadku dyskontynuacji leczenia chorzy przechodzą do stanu o wyższej wartości SALT (o jeden stopień nasilenia), niż przebywali w trakcie leczenia.

Przyjęto również, że chorzy mogą doświadczyć spontanicznej remisji po zaprzestaniu aktywnego leczenia – zgodnie z przyjętym odsetkiem dla ramienia BSC [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono możliwości występowania spontanicznej remisji.

W modelowaniu obu ramion (RIT oraz BSC) uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji generalnej po 4. cyklu leczenia (tj. po 48 tygodniach), by odsetki uwzględnione odsetki odpowiadały przyjętym z badania *ALLEGRO 2b/3*.

5.1.2.2. Dyskontynuacja

W modelowaniu założono dyskontynuację leczenia RIT zgodnie z przyjętym prawdopodobieństwem dyskontynuacji na cykl na podstawie danych z badania *2b/3*. Zgodnie z dostępnymi danymi z badania *ALLEGRO 2b/3* dla 48 tyg. dyskontynuacja leczenia nastąpiła u [REDACTED] chorych, co w przeliczeniu na cykl prowadzi do przyjęcia prawdopodobieństwa dyskontynuacji na poziomie [REDACTED] [Dane od Wnioskodawcy - Ritlecitinib CEM Report Feb 2023].

5.1.2.3. Zgon

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [Dane GUS]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

5.1.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych

W analizie wrażliwości niniejszego modelowania uwzględniono szacowanie zdarzeń niepożądanych wedle danych TEAE (ang. treatment-emergent adverse event) występujących u minimum 5% na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* [Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe]. W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione odsetki wedle danych z badania i w przeliczeniu na cykl dla obu rozważanych ramion.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych (PLN)

5.1.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] oraz NICE [NICE technology appraisals] skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 3 publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 15.1.5. Struktura modelu wymagała przypisania użyteczności poszczególnym stanom wymienionym w rozdziale 5.1., zatem w modelu wykorzystano dane z publikacji *Aggio 2024*, która jest również źródłem użyteczności w modelu globalnym.

W wariacie podstawowym użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badania winietowego, wykorzystującego metodykę handlowania czasem - TTO (ang. *time trade off study*) [*Aggio 2024*]. W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze wykorzystujące dwa alternatywne źródła danych, które zostały również odnalezione w przeglądzie, tj. w publikacjach *Bewley 2022* oraz *Vañó-Galván 2023*. Wskazane źródła danych w analizie wrażliwości nie wskazują wartości wszystkich użyteczności dopasowanych do stanów uwzględnionych w modelu, jednak postawiono włączyć je do analizy jako źródła alternatywne.

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 5.
Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Miara jakości życia	Stan zdrowia				Źródło
	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10	
	Analiza podstawowa				
TTO	0,554	0,703	0,853	0,919	<i>Aggio 2024</i>
	Analiza scenariuszy				
EQ-5D	0,770	0,850	0,890	0,890	<i>Bewley 2022</i>
	0,780	0,850	0,900	0,900	<i>Vañó-Galván 2023</i>

W modelu uwzględniono również korektę użyteczności dla populacji generalnej w celu oszacowania utraconej użyteczności z każdym rokiem życia chorych na AA, w każdym z ramion modelu. W analizie podstawowej korektę oszacowano na podstawie danych z publikacji *Zrubka 2019*, natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dane z publikacji *Ara i Brazier 2011*.

W strukturze modelu chorzy po przerwaniu aktywnego leczenia przechodzą do stanu zdrowia poza aktywnym leczeniem z wyższym poziomem zaawansowania objawów definiowanym przez wynik SALT. Założono przy tym, że spadek jakości związany z dyskontynuacją leczenia nie nastąpi od razu. Przyjęto, że u chorych przerywających aktywną terapię wartość użyteczności utrzymuje się w pewnym stopniu w następnym cyklu. W analizie podstawowej przyjęto poziom różnicy spadku użyteczności między stanami równy 50%, co oznacza utrzymanie połowy korzyści zdrowotnych z wyższego stanu w kolejnym cyklu. W analizie wrażliwości testowano jednak warianty alternatywne, tj. uwzględnienie utrzymywania się pełnej wartości użyteczności z wcześniejszego cyklu, jak i kompletne pominięcie efektu stopniowego obniżania użyteczności.

5.1.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza Wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do

czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania, zwłaszcza w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

W analizie wrażliwości dla porządku i sprawdzenia poprawności generowania wyników testowano jednak alternatywny horyzont 10-letni.

5.1.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Model CMA

5.2.1. Struktura modelu

Model dla porównania RIT z BAR stworzono *de novo*, wykorzystując technikę minimalizacji kosztów. W modelu rozpatrywane są jedynie koszty różniące dla porównywanych technologii.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu CMA uwzględniono taką samą charakterystykę chorych, jak w modelu CUA, tj. wiek wejścia do modelu – 32,4 lata oraz odsetek kobiet 54,6% (Rozdział 5.1.1.).

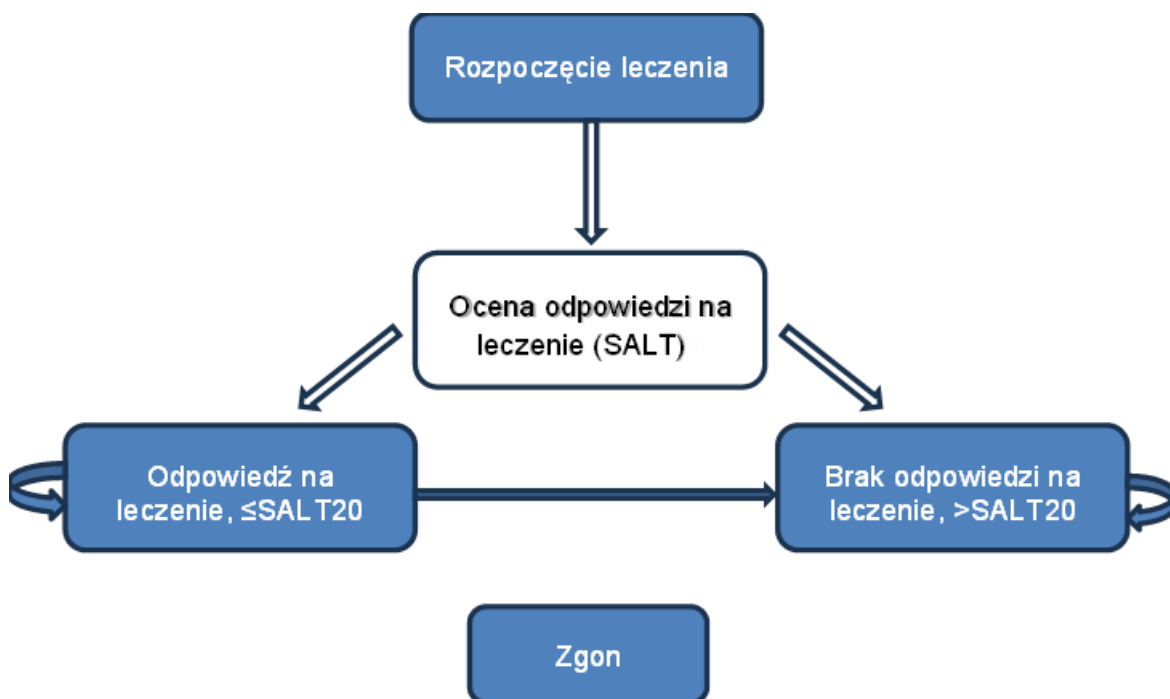
W modelu uwzględniono sześć stanów:

1. Rozpoczęcie leczenia
2. Odpowiedź na leczenie
3. Brak odpowiedzi na leczenie
4. Leczenie
5. Brak leczenia
5. Zgon

Zmiany pomiędzy stanami mogły zachodzić w cyklach 12-tygodniowych w horyzoncie dożywotnim (uwzględniono analogiczny czas modelowania i długość cyklu jak w modelowaniu CUA). W modelowaniu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 3.
Struktura modelu CMA uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan „Rozpoczęcie leczenia”. Chory znajduje się w tym stanie do czasu oceny odpowiedzi na leczenie (w analizie podstawowej to 24 tyg.) określonej z wykorzystaniem odsetka odpowiedzi, tj. osiągnięcia oceny SALT mniejszej lub równej SALT 20.

W zależności od oceny odpowiedzi na leczenie (osiągnięcia bądź nie wskaźnika minimum SALT 20), chory może przejść do stanu „Odpowiedź na leczenie” lub do stanu „Brak odpowiedzi na leczenie”. Oba stany to stany przejściowe. Ze stanu „Odpowiedź na leczenie” chory może przejść do stanów „Leczenie” lub „Brak leczenia”, natomiast ze stanu „Brak odpowiedzi na leczenie” chory może przejść jedynie do stanu „Brak leczenia” lub „Zgon”. W stanie „Leczenie” chory może przebywać do dyskontynuacji leczenia lub końca modelowania (chyba, że nastąpi zgon). Chorzy, którzy trafiają do stanu „Brak leczenia” pozostają w nim do końca modelowania (chyba, że nastąpi zgon).

Z każdego z uwzględnionych cykli w modelowaniu chory może przejść do stanu „Zgon”.

Przyjęte założenia o czasie oceny odpowiedzi na leczenie (i ewentualnym zaprzestaniu dalszej terapii) są spójne z zapisami projektu *Programu lekowego*, który wskazuje jako brak

adekwatnej odpowiedzi na leczenie czas po 6. miesiącach od rozpoczęcia leczenia (+/- 14 dni). Miernik oceny odpowiedzi obejmuje jedną z możliwości wymienionych w projekcie PL – osiągnięcie oceny minimum SALT 20. W analizie wrażliwości testowana jest natomiast ocena wedle drugiego wskaźnika – 50% redukcji SALT.

Wedle zapisów proponowanego PL możliwe jest zaprzestanie leczenia na podstawie decyzji lekarza prowadzącego w zależności od występujących kryteriów (w tym oceny odpowiedzi na leczenie). U pacjenta może jednak zgodnie z zapisami proponowanego PL nastąpić przerwa w leczeniu. W niniejszym modelowaniu nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia i ponownego wznowienia go, ze względu na brak danych, które pozwoliłyby na modelowanie skuteczności takiego leczenia.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności analizowanych technologii przyjęto, że wszystkie prawdopodobieństwa przejść dla porównywanych ramion są identyczne.

5.2.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

5.2.2.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

Prawdopodobieństwo przejścia do stanów „Odpowiedź na leczenie” lub „Brak odpowiedzi na leczenie” określono z wykorzystaniem odsetków odpowiedzi na leczenie (osiągnięcie wyniku co najmniej SALT 20) na podstawie niepublikowanych danych z obserwacji z 24. tygodnia z badania *ALLEGRO 2b/3* [Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe]. Przyjęta odpowiedź, przyporządkowana została do 24. tygodnia leczenia, gdyż zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego* brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie określono jest po 6. miesiącach od rozpoczęcia leczenia (+/- 14 dni). W analizie wrażliwości testowano jednak wartości alternatywne, gdyż w *ChPL Litfulo®* znajduje się zapis o odstawieniu produktu leczniczego u chorych niewykazujących korzyści terapeutycznych po 36 tygodniach leczenia.

Barycytyrib stosowany jest w ramach RDTL, w którym nie jest jednoznacznie określony czas oceny odpowiedzi na terapię. Jednak dowody na równorzędną skuteczność RIT oraz BAR przedstawione w *Analizie klinicznej* odnoszą się przede wszystkim do wyników porównania pośredniego, przeprowadzonego dla danych dla 24. tyg. leczenia (co spójne jest z proponowanymi zapisami *Programu lekowego*). Porównanie pośrednie nie było możliwe dla

punktów końcowych w innych czasach obserwacji ze względu na fakt, że w badaniu *ALLEGRO 2b/3* chorzy w ramieniu PLC znajdowali się maksymalnie przez 24 tyg.

W ramach porównania RIT z BAR wyodrębniono odsetki odpowiedzi z badania *ALLEGRO 2b/3* dla populacji dorosłych chorych dla całej populacji FAS (ang. *Full analysis set*), wedle kryterium oceny SALT 20. Zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego*, miernikiem nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie może być niezyskanie co najmniej SALT 20 lub 50% redukcji SALT. W analizie podstawowej jako odpowiedź na leczenie brano pod uwagę osiągnięcie wielkości SALT 20 dla zachowania spójności z modelowaniem CUA. W analizie wrażliwości testowano jednak zarówno inne źródła odsetków odpowiedzi (populacja po leczeniu systemowym, odsetki z badań dla BAR), jak i drugi z proponowanych w PL kryteriów oceny odpowiedzi czyli redukcję 50% redukcję wskaźnika SALT. Dodatkowo analizowano również alternatywne czasy oceny odpowiedzi (analogicznie do CUA) wraz z odpowiednimi dla nich odsetkami.

Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi równe jest odsetkowi pozostałych chorych (czyli tych, którzy nie osiągnęli parametru co najmniej SALT 20).

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie odsetki.

Tabela 6.
Parametry związane ze skutecznością analizowanej technologii, przyjęte jako prawdopodobieństwa przejść w modelu CMA

5.2.2.2. Dyskontynuacja leczenia

W niniejszym modelowaniu analizy minimalizacji kosztów możliwość dyskontynuacji rozpatrywano na skutek zgonu lub utraty odpowiedzi na leczenie. Jako wartość utraty odpowiedzi na leczenie przyjęto wielkość dyskontynuacji na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* dla 48. tygodnia obserwacji [Dane od Wnioskodawcy - Ritlecitinib CEM Report Feb 2023]. Określony odsetek dyskontynuacji funkcjonuje przez cały rozpatrywany horyzont, ze względu na brak alternatywnych danych.

Zgodnie z zapisami projektu *Programu lekowego* możliwe jest zawieszenie leczenia i powrót do terapii zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. W modelowaniu nie uwzględniono jednak takiej możliwości ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających określenie skuteczności takiego leczenia.

W modelowaniu dla barycytynibu przyjęto jednakowe założenia dotyczące czasu leczenia i dyskontynuacji, łącznie z przyjętym jednakowym odsetkiem dyskontynuacji leczenia – ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie skuteczności leczenia.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości minimalną i maksymalną na podstawie danych z badania *ALLEGRO 2b/3* [Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe].

Tabela 7.
Uwzględnione prawdopodobieństwa dyskontynuacji

Parametr	Dyskontynuacja w 48 tyg.	Prawdopodobieństwo na cykl
Dyskontynuacja – analiza podstawowa		
Dyskontynuacja – wartość min		
Dyskontynuacja – wartość max		

5.2.2.3. Zgon

W modelowaniu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej oszacowano z wykorzystaniem *Danych GUS*.

5.2.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Specyfika łysienia plackowatego ma istotny wpływ na jakość życia chorych, jak również zróżnicowanie kosztów terapii w dłuższym horyzoncie czasowym (najlepiej dożywotnim). Co prawda, w przypadku porównania technologii, dla których nie wykazano istotnych klinicznie różnic w skuteczności (oraz, dla których nie zmienia się interwał dawkowania w czasie), wystarczającym byłby horyzont krótszy, jednak ze względu na powyższe oraz założenia dla porównania RIT z BSC, przyjęto analogiczny z modelowaniem CUA horyzont dożywotni analizy.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowy wariant horyzontu czasowego obejmujący krótszy, 10-letni horyzont czasowy (analogicznie do założeń z modelu CUA).

5.2.4. Dyskontowanie

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej dla modelowania CMA przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji chorych do leczenia;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne w modelowaniu CUA, tj. dla porównania RIT z BSC, przy czym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jako koszt różniący jest rozpatrywany jedynie w analizie wrażliwości. Natomiast w analizie podstawowej modelowania CMA uwzględniono jako nieróżniące jedynie koszty leków, natomiast koszty kwalifikacji chorych do leczenia oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia rozpatrywano jako różniące w analizie wrażliwości.

Koszty wskazane w poniższej tabeli uznano za nieróżniące. 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 (Tabela 8.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność ich kwalifikacji do tej kategorii.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty nieróżniące dla modelowania analizy podstawowej CUA	
Koszt przepisania i podania leków	Nie uwzględniono kosztów podania ze względu na podanie doustne (RIT) i brak leczenia farmakologicznego (BSC). Koszty przepisania leków zostały zawarte w analizie wrażliwości w ramach kosztów monitorowania leczenia
Koszty nieróżniące dla modelowania analizy podstawowej CMA	
Koszt przepisania i podania leków	Nie uwzględniono kosztów podania ze względu na podanie doustne (RIT, BAR) oraz tę samą częstotliwość podania. Koszty przepisania leków zostały zawarte w analizie wrażliwości w ramach kosztów monitorowania leczenia
Koszty kwalifikacji chorych do leczenia	W analizie podstawowej uwzględniono jako koszt nieróżniący, ze względu na porównanie leków o podobnym mechanizmie działania (inhibitory JAK) i brak precyzyjnych danych dotyczących zestawu badań koniecznego do leczeniu BAR w ramach RDTL.

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	W analizie podstawowej uwzględniono jako koszt nieróżniący, ze względu na porównanie leków o podobnym mechanizmie działania (inhibitory JAK) i brak precyzyjnych danych dotyczących zestawu badań koniecznego do leczenia BAR w ramach RDTL.
Koszty leczenia wspomagającego	Ze względu na wnioskowanie o zbliżonej skuteczności RIT oraz BAR na podstawie <i>Analizy klinicznej</i> , spodziewane jest jednakowe zużycie zasobów w ramach leczenia wspomagającego
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie uwodniono znaczących różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane od Wnioskodawcy*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Sprawozdania NFZ 2023* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka ambulatoryjna*]. Koszt leczenia wspomagającego oszacowano na podstawie *Obwieszczenia w sprawie wyrobów medycznych*. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ za 2024 rok*¹.

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

6.1.1. Dawkowanie leków

RITLECYTYNIB

Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Litfulo*[®], zalecana dawka ritlecytynibu w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 50 mg raz na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

BARYCYTYNIB

¹ Na podstawie wyceny dla świadczeń *Program lekowy – Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry lub Świadczenie w zakresie dermatologii i wenerologii* (opieka ambulatoryjna)

Zgodnie z *ChPL Olumiant*[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci łysienia plackowatego u dorosłych pacjentów. Zalecana dawka barycytynybu wynosi 4 mg raz na dobę.

Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.

W analizie rozważano jedynie dawkowania wedle podstawowej zalecanej dawki leczniczej, tj. 4 mg raz na dobę, ze względu na wiek chorych leczonych w analizowanym wskazaniu (niski odsetek chorych w wieku 65 lat i starszych) oraz brak dokładnych danych pozwalających na określenie odsetka chorych z grupy podwyższonego ryzyka czy chorych, u których można by obniżyć dawkowanie leku.

BSC

W ramieniu najlepszego leczenia wspomagającego nie uwzględniono terapii farmakologicznej.

W ramach analizy wrażliwości, w odpowiedzi na prośbę analityków AOTMiT zawartą w piśmie OT.423.1.58.2024.2.ML, dodano jednak wariant uwzględniający koszty farmakoterapii obejmującej glikokortykosteroidy systemowe oraz leki immunosupresyjne – cyklosporynę, metotreksat oraz azatioprynę. Ze względu na brak danych dotyczących odsetków stosowania tych terapii w analizowanej populacji docelowej oraz braku precyzyjnych danych określających ich czas trwania, zdecydowano się na włączenie kosztu leczenia jako średniego kosztu koszyka farmakoterapii, szacowanego na podstawie kosztów stosowania produktów leczniczych z wymienionych powyżej grup. W przypadku występowania dużej liczby substancji czynnych w rozważanej grupie leków, jak np. glikokortykosteroidów, do szacowania kosztów przyjęto jednego przedstawiciela (deksametazon).

Dawkowanie terapii określono na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego*, a przede wszystkim wytycznych PTD 2023b. Dla substancji z dawkowaniem opartym na masie ciała wykorzystano masę ciała chorych z badania *ALLEGRO 2b/3* – 63,6 kg [King 2023].

W poniższej tabeli zebrano dawkowanie substancji wchodzących w skład koszyka farmakoterapii.

Tabela 9.
Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach dodatkowej farmakoterapii (wariant analizy wrażliwości)

Substancje		Dawkowanie	Dawka na dobę (mg)	Czas trwania terapii (miesiące)
Glikokortykosteroidy doustne	Deksametazon	Dawka równoważna - przeliczone z dawki 0,5 mg prednizolonu na kg m.c. / dobę	5,09	6
	Leki immunosupresyjne			
	Cyklosporyna	3 mg/kg m.c./dobę	190,8	6
	Metotreksat p.o.	25 mg/tydzień	3,57	12
	Metotreksat s.c.	25 mg/tydzień	3,57	12
	Azatiopiryna	1-2 mg/kg m.c./dobę	95,4	6

Ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego dla tych leków [Analiza problemu decyzyjnego], nie uwzględniono żadnego dodatkowego efektu klinicznego związanego ze skutecznością tych leków czy ich bezpieczeństwem, pozostając przy modelowaniu skuteczności BSC w oparciu o dane dla PLC z badania *ALLEGRO 2b/3*.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia ciężkich przypadków łysienia plackowatego podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
RIT	ChPL Litfulo®	Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę.	doustna
BAR	ChPL Olumiant®	Zalecana dawka barycytyribu wynosi 4 mg raz na dobę.	doustna
BSC	n/d	Brak leczenia farmakologicznego	n/d

6.1.2. Ceny leków

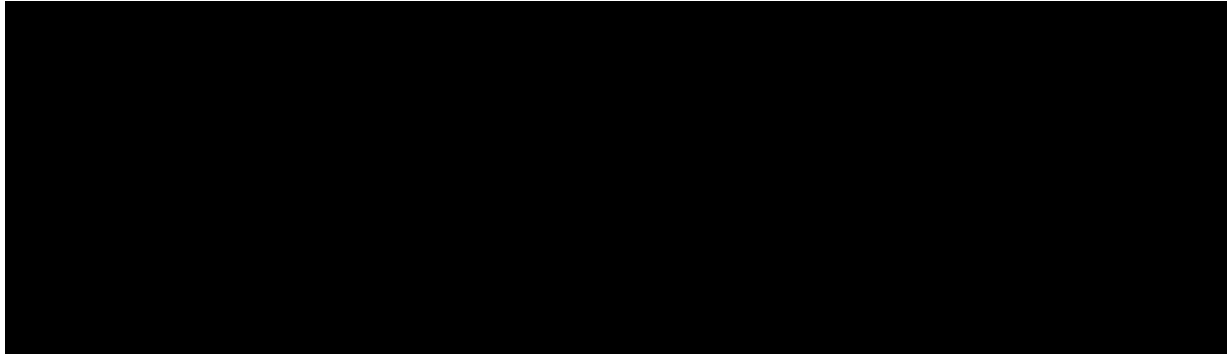
RITLECYTYNIB

Obecnie lek Litfulo® 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 *Analizie wpływu na budżet*. W związku z wnioskowaniem o refundację jednej prezentacji leku, prezentacja ta będzie wyznaczała podstawę limitu w grupie.

[Redacted content]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 11.
Charakterystyka kosztowa leku Litfulo® (PLN)



BARYCYTYNIB

Barycytytib jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [Komunikat MZ]. BAR w innych wskazaniach, tj. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a także w atopowym zapaleniu skóry jest aktualnie refundowany w ramach dostępności w programach lekowych, tj. *Programu lekowego B.33* oraz *Programu lekowego B.124*. Koszty stosowania barycytynibu przyjęto więc na podstawie dostępnych cen za mg na podstawie danych NFZ (*Sprawozdania NFZ 2024* oraz *Danych refundacyjnych*) w analizie podstawowej oraz kosztu za mg na podstawie *Wykazu leków refundowanych* w analizie wrażliwości.

BSC

W analizie podstawowej nie są brane pod uwagę koszty farmakoterapii w ramieniu BSC.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant szacowania dodatkowych kosztów farmakoterapii, w których stosowane są substancje finansowane w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową lub bezpłatnie (w ramach dostępności na listach D1 oraz D2). Ceny uwzględnionych leków określono na podstawie danych refundacyjnych [Dane DGL] oraz *Wykazu leków refundowanych*. W poniższej tabeli zebrano koszty leków szacowane w obu rozpatrywanych perspektywach wraz z ostatecznym średnim kosztem farmakoterapii, który uwzględniono w pierwszym cyklu modelowania w ramieniu BSC.

Tabela 12.

Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach dodatkowej farmakoterapii (wariant analizy wrażliwości)

Substancje		Koszt za mg		Koszt za całą terapię		Średni koszt farmakoterapii	
		persp. NFZ (PLN)	persp. wspólna (PLN)	persp. NFZ (PLN)	persp. wspólna (PLN)	persp. NFZ (PLN)	persp. wspólna (PLN)
Glikokortykosteroidy doustne	Deksametazon	0,74	0,80	691,93	747,65	1 274,28	1 309,66
Leki immunosupresyjne	Cyklosporyna	0,06	0,06	1 960,94	1 994,38		
	Metotreksat p.o.	0,07	0,09	84,81	117,83		
	Metotreksat s.c.	2,65	2,67	3 451,46	3 486,91		
	Azatiopiryna	0,01	0,01	182,25	201,55		

Pełną listę uwzględnionych w dodatkowym wariantcie substancji na podstawie *Wykazu leków refundowanych* zawarto w kalkulatorze, który stanowi integralną część wniosku.

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w 12-tygodniowym cyklu, w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną.

W przypadku obu substancji uwzględnione parametr *compliance* określający stosowanie się przez chorych do zalecanej dawki leku. Dla ritlecyty nibu przyjęto wartość parametru na poziomie ■■■ na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* [Dane od Wnioskodawcy - Ritleciti nib]

CEM Report Feb 2023]. Taką samą wartość przyjęto dla BAR ze względu na brak alternatywnych danych.

Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt za mg		Koszt opakowania		Koszt w 12-tygodniowym cyklu*	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
RIT bez RSS						
RIT z RSS						
BAR	19,25	30,54	2 695,13	4 275,88	6 300,13	9 995,30

*Uwzględnia compliance

6.2. Koszty kwalifikacji chorych do leczenia

Koszty kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego przyjęto analogicznie, jak w przypadku kosztu kwalifikacji chorych w ramach *Programu lekowego B.124*, w którym refundowany jest barycetyrib. Przyjęty koszt kwalifikacji do leczenia rozliczane według świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* oraz kosztu punktu z *Informatora o umowach NFZ*.

Wycenę tego kosztu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338	1,64	542,32

W analizie wrażliwości nie rozpatrywano naliczania wskazywanego kosztu kwalifikacji.

6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

RITLECYTYNIB

W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie we wnioskowanym programie lekowym będzie rozliczane za pomocą ryczału za diagnostykę, oszacowanego na podstawie badań określonych w *Projekcie programu lekowego*. Wycenę poszczególnych badań przeprowadzono z wykorzystaniem Zarządzenia *opieka ambulatoryjna* oraz *Informatora o umowach NFZ* i przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15.
Koszty diagnostyki w ramach kwalifikacji do programu lekowego (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Pakiet świadczeń	Koszt (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W12	338,91
Białko C-reaktywne (CRP)	I81 Białko C-reaktywne (CRP)		
Aminotransferaza alaninowa ALT	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) 2		
Aminotransferazy asparaginianowa AST	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)		
Glukoza	L43 Glukoza		
Kreatynina	M37 Kreatynina		
Obecność antygenu HBs	V39 Wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen		
Próba tuberkulinowa lub test Quantiferon	99.592 Próba tuberkulinowa		
Przeciwciała anti-HIV	F91 Wirus/ przeciwciała nabytego niedoboru odporności (HIV) Antygen/ Przeciwciała	W13	
Przeciwciała anti-HCV	V48 Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) Przeciwciała (anty-HCV)		
Wykluczenie ciąży	L46 Gonadotropina kosmówkowa – podjednostka beta (β -HCG) 2		
Badanie trichoskopowe - opis	99.9954 Wideodermatoskopia / 99.9953 Dermatoskopia		
Ocena nasilenia objawów choroby w skali SALT	W ramach badania trichoskopowego/dermatoskopii		
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 rż.	W ramach badania trichoskopowego/dermatoskopii		

Tabela 16.
Koszty monitorowania w programie lekowym (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Pakiet świadczeń	Częstotliwość badań	Koszt 1. rok (PLN)	Koszt rok kolejny (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W12	1* + 4,33	1 130,80	1 059,10
Białko C-reaktywne (CRP)	I81 Białko C-reaktywne (CRP)		4,33		
Aminotransferaza alaninowa ALT	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) 2				
Aminotransferazy asparaginianowa AST	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)				
Kreatynina	M37 Kreatynina				
Mocznik w surowicy krwi	N13 Mocznik				
Badanie trichoskopowe - opis	99.9954 Wideodermatoskopia / dermatoskopia	W12	4,33		
Ocena nasilenia objawów choroby w skali SALT	W ramach badania trichoskopowego / dermatoskopii	n/d			
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 rż.					

*Zgodnie z proponowanymi zapisami *Programu lekowego*, oprócz badań co 12 tygodni, dodatkowa morfologia krwi z rozmazem powinna być wykonana po 4 tygodniach leczenia (przyjęto rozliczenie wedle *W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu*)

W analizie wrażliwości szacowano maksymalne koszty wyceny monitorowania uwzględniając możliwość wyceny pojedynczych badań w ramach oddzielnych pakietów świadczeń, natomiast jako koszty minimalne uwzględniono koszty z wyceny monitorowania dla BAR (na podstawie *Programów lekowych B.33* oraz *B.124*). Dodatkowo w analizie wrażliwości doliczono koszt porad ambulatoryjnych związanych z przepisaniem leku na podstawie świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* o wycenie 108,16 PLN. Koszt ten w analizie wrażliwości naliczany jest raz na 3 miesiące.

W poniższej tabeli zestawione uwzględnione koszty diagnostyki i monitorowania w PL dla RIT rozpatrywane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Tabela 17.
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym rozpatrywane w niniejszej analizie

Kategoria kosztowa	Koszt, analiza podstawowa (PLN)	Koszt, minimalny (PLN)	Koszt, maksymalny (PLN)
Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym - RIT, 1. rok	1 469,71	1 277,15	2 365,87
Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym - RIT, kolejne lata	1 059,10	587,12	1 588,66
Porada ambulatoryjna - w diagnostykę i monitorowaniu oraz w ramach przepisania leków (analiza wrażliwości)	0	n/d	177,38

BARYCYTYNIB

Koszty diagnostyki i monitorowania barycytyribu w analizie podstawowej przyjęto jako nieróżniące z RIT. Barycytyrib dostępny w ramach dwóch programów lekowych *B.33* oraz *B.124* ma zróżnicowane koszty ryczałtów za diagnostykę. Nie ma więc jednej szczegółowej wyceny kosztu monitorowania w leczeniu BAR, nie istnieją również dokładne zapisy związane z monitorowaniem w ramach leczenia RDTL. Ze względu na te ograniczenia w analizie podstawowej dla porównania RIT vs. BAR, przyjęto, że koszty diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do leczenia (rozdział 6.2.) są nieróżniące. W analizie wrażliwości uwzględniono jednak koszty wyceny diagnostyki, wybierając badania z zakresu dostępnych *Programów lekowych B.33* i *B.124*, a także biorąc pod uwagę zapisy *ChPL Olumiant®*. Wycenę przeprowadzono z wykorzystaniem *Zarządzenia opieka ambulatoryjna* oraz *Informatora o umowach NFZ*. Oszacowane koszty przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18.
Koszty diagnostyki do leczenia barycetynybem (analiza wrażliwości) (PLN)

Nazwa badania	Kod produktu	Pakiet świadczeń	Koszt (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W12	438,31
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi	M37 Kreatynina		
Stężenie mocznika we krwi	N13 Mocznik		
OB lub CRP	C59 Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) / I81 Białko C-reaktywne (CRP)		
Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej ALT	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) 2		
Oznaczenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)		
Cholesterol całkowity	I99 Cholesterol całkowity		
HDL	K01 Cholesterol HDL		
LDL	K03 Cholesterol LDL		
Triglicerydy	O49 Triglicerydy		
Badanie ogólne moczu	A01 Badanie ogólne moczu (profil)		
Obecność antygenu HBs	V39 Wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen		
Antygen wirusa HIV	F91 Wirus/ przeciwciała nabytego niedoboru odporności (HIV) Antygen/ Przeciwciała		
Przeciwciała anty-HCV	V48 Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) Przeciwciała (anty-HCV)	W12	
RTG klatki piersiowej	87.440 Rtg klatki piersiowej	W12	
Konsultacja dermatologiczna/internistyczna	-	W11	

Tabela 19.
Koszty monitorowania leczenia barycetynybem (PLN)

Nazwa badania	Kod produktu	Pakiet świadczeń	Średnia liczba badań w kolejnych latach	Koszt 1. rok (PLN)	Koszt rok kolejny (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W12	4 (1. rok) 4,33 (lata kolejne)	775,59	840,22
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi	M37 Kreatynina				
Stężenie mocznika we krwi	N13 Mocznik				
OB lub CRP	C59 Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) / I81 Białko C-reaktywne (CRP)				
Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej ALT	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) 2				
Oznaczenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)				
Cholesterol całkowity	I99 Cholesterol całkowity				
HDL	K01 Cholesterol HDL				
LDL	K03 Cholesterol LDL				
Triglicerydy	O49 Triglicerydy				
Konsultacja dermatologiczna/internistyczna	n/d	W11	4 (1. rok) 4,33 (lata kolejne)		

BSC

W ramach kosztu monitorowania w ramieniu BSC, przyjęto jako konieczność przeprowadzania porad ambulatoryjnych związanych z diagnostyką (konsultacja dermatologiczna/internistyczna) wedle wyceny punktowej świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu [Zarządzenie opieka ambulatoryjna]* z uwzględnieniem wyceny punktu na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Częstość przeprowadzenia porad ambulatoryjnych przyjęto wedle zużycia dla określonych stanów na podstawie danych z badania *ALLEGRO 2b/3* uwzględnionych w modelu globalnym [Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe].

Koszty monitorowania wedle wskazywanego zużycia są również naliczane po zakończeniu aktywnej terapii RIT.

Tabela 20.

Zużycie zasobów i koszty w podziale na stan zdrowia w cyklu

Parametr	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10
Koszty				
Koszt (PLN)	71,69			
BSC i brak aktywnej terapii				
Częstotliwość porad w cyklu				
Koszty całkowite (PLN)				

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, w wariantcie uwzględniającym koszty dodatkowej farmakoterapii w ramieniu BSC uwzględniono koszt dodatkowej wizyty związanej z leczeniem na poziomie 71,69 PLN, przypisanej analogicznie do kosztu samej farmakoterapii w pierwszym cyklu modelowania w ramieniu BSC.

6.4. Koszty leczenia wspomagającego

W ramach kosztów leczenia wspomagającego uwzględniono, zakup przez chorych peruk. Koszt ten został oszacowany na podstawie *Obwieszczenia w sprawie wyrobów medycznych* jako zakupu wyrobu medycznego – Peruki, o łącznym limicie finansowania ze środków publicznych równym 350 PLN. Ze względu na 10% wysokość poziomu udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych u chorych dorosłych, do określenia średniego ważonego kosztu leczenia wspomagającego w analizowanej populacji uwzględniono odsetek dzieci i młodzieży (12 r.ż. – 17 r.ż.) w stosunku do całej rozważanej

populacji - 9,5%². W modelu CUA przyjęto, że chorzy w stanach zdrowia z wynikiem SALT 21-49 lub SALT ≥ 50 wymagają leczenia wspomagającego (w obu rozpatrywanych ramionach, RIT oraz BSC). Przyjęto zużycie jednej peruki na rok, czyli z uwzględnieniem stanów w modelu - 0,23 zużycia zasobu rocznie.

Tabela 21.
Uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia wspomagającego

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ, roczny (PLN)	Koszt p. wspólna, roczny (PLN)
Leczenie wspomagające - peruka, 12-17	350,00	350,00
Leczenie wspomagające - peruka, 18+	315,00	350,00
Leczenie wspomagające w populacji 12+	318,32	350,00

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie naliczono kosztów leczenia wspomagającego.

6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości)

Ze względu na zbliżony poziom bezpieczeństwa ritlecytynibu w porównaniu z PLC koszty leczenia zdarzeń niepożądanych rozpatrywano jedynie w analizie wrażliwości modelowania CUA, czyli dla porównania RIT vs. BSC. Dla porównania RIT vs. BAR nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych nawet w analizie wrażliwości ze względu na duże ograniczenia dostępnych danych z zestawienia wyników porównania bezpieczeństwa przedstawionych w *Analizie klinicznej*.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano biorąc pod uwagę wycenę świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu [Zarządzenie opieka ambulatoryjna]* oraz *Informatora o umowach NFZ*, na podstawie którego oszacowano średnią wycenę punktu uwzględnionego świadczenia. W tabeli poniżej zestawiono przyjęty koszt dla szacowania zdarzeń niepożądanych. Odsetki występowania zdarzeń przedstawiono w rozdziale dotyczącym modelowania – rozdział 5.1.3.

² Odsetek oszacowania na podstawie liczebności populacji generalnej wedle *Danych GUS* oraz chorobowości na podstawie badania *Lee 2020* dla uwzględnionych podgrup

Tabela 22.
Koszty zdarzeń niepożądanych (PLN)

Parametr	Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,64	71,69

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów i założeń przeprowadzono analizę wrażliwości (wartości skrajnych oraz scenariuszy). Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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 ogólne					
Stopa dyskonta kosztów	5,0%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności	217 641	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelach (tygodnie)	12	n/d	n/d	n/d	Założenie
Populacja ogólna, kobiety, 12-17	1 147 350	n/d	n/d	n/d	Dane GUS
Populacja ogólna, mężczyźni, 12-18	1 208 163	n/d	n/d	n/d	Dane GUS
Populacja ogólna, kobiety, 18+	14 682 100	n/d	n/d	n/d	Dane GUS
Populacja ogólna, mężczyźni, 18+	16 133 300	n/d	n/d	n/d	Dane GUS

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
Średni wiek, 12-17	14,4	n/d	n/d	n/d	<i>Dane GUS</i>
Średni wiek, 18+	49,2	n/d	n/d	n/d	<i>Dane GUS</i>
Chorobowość AA, 12-17	1,92%	n/d	n/d	n/d	<i>Lee 2020</i>
Chorobowość AA, 18+	1,47%	n/d	n/d	n/d	<i>Lee 2020</i>
Parametry modelowania - CEM					
Wiek wejścia do modelu, CEM	32,40	min	30,1	W analizie wrażliwości testowano wartość z przedziału ufności z badania dla RIT - ALLEGRO 2b/3 (min) oraz wartość wynikającą z oszacowań na podstawie populacji generalnej (max)	<i>Dane GUS, King 2023</i>
		max	46,9		
Odsetek kobiet (%)	54,6%	min	47,6%	Testowane wartości pochodzą z badania dla RIT - ALLEGRO 2b/3	<i>Lee 2020, Dane GUS, King 2023</i>
		max	66,0%		
Odsetek populacji 12-17 do całej modelowanej populacji	6,7%	n/d	n/d	n/d	<i>Lee 2020, Dane GUS</i>
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	min	10	W analizie wrażliwości testowano alternatywny 10 letni horyzont	Założenie
Czas oceny odpowiedzi na leczenia (tygodnie)	36	alter	24, 48 tyg.	W analizie wrażliwości testowano alternatywne czasy oceny odpowiedzi na leczenie, wraz z odpowiednimi odsetkami w celu określenia wpływu na wyniki	<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Ocena odpowiedzi na leczenie	SALT ≤ 20	alter	SALT ≤ 10	Testowanie alternatywnej oceny odpowiedzi na leczenie	<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Populacja (historia leczenia)	FAS	alter	Systemic (wcześniejsze leczenie systemowe)	Testowanie wyników dla alternatywnej populacji (uwzględniając historie leczenia)	<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>

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
Populacja (wiek)	≥ 12 lat	alter	≥ 18 lat	Testowanie wyników dla alternatywnej populacji (uwzględniając wiek chorych)	<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Uwzględnienie pogorszenia dla chorych na BSC z SALT 11-49, po 24 tyg.	Tak	alter	Nie	Testowanie alternatywnego podejścia	Założenie
Uwzględnienie spontanicznej remisji dla chorych na aktywnym leczeniu	Tak	alter	Nie	Testowanie alternatywnego podejścia	Założenie
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji na cykl				W analizie wrażliwości uwzględniono wartości granic przedziału ufności dla prawdopodobieństw dyskontynuacji na podstawie badania dla RIT - ALLEGRO 2b/3	<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Źródło danych dla użyteczności	TTO Study	alter	Vano-Galvan 2023	Uwzględnienie alternatywnych źródeł użyteczności	Vano-Galvan 2023
		alter	Bewley 2022		Bewley 2022
Uwzględnienie korekty użyteczności dla populacji generalnej	Tak	alter	Nie	Uwzględnienie alternatywnego podejścia	Założenie
Źródło danych dla użyteczności populacji generalnej	Zrubka 2019, TTO	alter	Ara & Brazier 2011	Uwzględnienie alternatywnych źródeł dla użyteczności populacji generalnej	<i>Ara i Brazier 2011, Zrubka 2019</i>
Stopień zmniejszenia użyteczności po dyskontynuacji chorych (dla kolejnego cyklu po dyskontynuacji)	50%	min	0%	Brak uwzględnienia przesunięcia użyteczności z poprzedniego cyklu	Założenie
		max	100%	Uwzględnienie przepisania użyteczności z wcześniejszego cyklu	Założenie
Parametry skuteczności - CMA					
Odsetek kobiet (%)	54,6%	min	47,6%		<i>King 2023</i>

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
		max	66,0%	Testowane wartości pochodzą z badania dla RIT - ALLEGRO 2b/3	
Ocena odpowiedzi na leczenie	SALT ≤ 20	alter	SALT50	Uwzględnienie alternatywnej oceny odpowiedzi	King 2022
Populacja dla oceny odpowiedzi SALT ≤ 20	ALLEGRO 2b/3, FAS (>=18)	alter	ALLEGRO 2b/3, FAS (>=12)	Uwzględnienie alternatywnych populacji oraz źródeł danych dla kryterium oceny SALT ≤ 20	Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe, King 2022
		alter	ALLEGRO 2b/3, Systemic (>=12)		
		alter	ALLEGRO 2b/3, Systemic (>=18)		
		alter	BRAVE AA-1, BRAVE AA-2		
Populacja dla oceny odpowiedzi SALT50	Uwzględnione w analizie wrażliwości	alter	BRAVE AA-1, BRAVE AA-2	Uwzględnienie alternatywnych źródeł danych przy ocenie odpowiedzi wedle kryterium SALT50, uwzględnione jedynie w analizie wrażliwości	King 2022
Odsetek chorych odpowiadających na leczenie (%), po 24. tygodniach		n/d	n/d	Wartości alternatywne w zależności od wyboru oceny odpowiedzi na leczenie oraz źródła danych (populacji)	Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe, King 2022
Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie (%), po 24. tygodniach		n/d	n/d		
Parametry kosztowe					
CEM / CMA					
CZN netto za opakowanie leku Litfulo bez RSS (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane od Wnioskodawcy
		n/d	n/d	n/d	Dane od Wnioskodawcy

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
Compliance RIT		min		Przyjęta minimalna wartość na podstawie rozkładu uwzględniającego dane z badania ALLEGRO 2b/3	Dane od Wnioskodawcy - Ritlecitinib CEM Report Feb 2023
		max	100%	Wartość maksymalna zakłada całkowity compliance - brak pomijania dawek	
Compliance BAR		min		Przyjęte wartości jak dla RIT	Założenie
		max	100%		
Źródło danych kosztowych dla komparatora	Dane NFZ	alter	Obwieszczenie MZ	Uwzględnienie alternatywnego kosztu komparatora wedle oficjalnych danych z Wykazu leków refundowanych	Obwieszczenie MZ, Sprawozdanie NFZ 2024
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	554,32	min	0,00	Nieuwzględnienie kosztu kwalifikacji do programu lekowego	Zarządzenie Programy Lekowe
Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym - RIT, 1. rok (PLN)	1 469,71	min	1 277,15	Uwzględniana wartość wedle ryczału za diagnostykę dla programu lekowego, w którym stosowany jest BAR - ze zbliżoną częstotliwością badań	Zarządzenie Programy Lekowe
		max	2 365,87	Uwzględnienie alternatywnego, maksymalnego sposobu grupowania świadczeń	Zarządzenie Opieka Ambulatoryjna
Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym - RIT, kolejne lata (PLN)	1 059,10	min	587,12	Uwzględnienie wartości wedle ryczału za diagnostykę dla programu lekowego, w którym stosowany jest BAR - ze zbliżoną częstotliwością badań	Zarządzenie Programy Lekowe
		max	1 588,66	Uwzględnienie alternatywnego, maksymalnego sposobu grupowania świadczeń	Zarządzenie Opieka Ambulatoryjna
Diagnostyka i monitorowanie - BAR, 1. rok (PLN) (analiza wrażliwości)	0	alter	1 213,90	Uwzględnienie w analizie wrażliwości kosztu na podstawie zapisów z innych	Zarządzenie Programy Lekowe

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
Diagnostyka i monitorowanie - BAR, kolejne lata (PLN) (analiza wrażliwości)	0	min	840,22	programów lekowych, w których stosowany jest BAR oraz ChPL Olumiant	Zarządzenie Programy Lekowe
Diagnostyka i monitorowanie - BSC (PLN)	71,69	min	0,00	Nieuwzględnienie kosztu monitorowania (wizyt) w ramach BSC	Zarządzenie Opieka Ambulatoryjna
Koszty leczenia wspomagającego - peruki, pers. NFZ, dzieci	350,00	alter	0,00	Nieuwzględnienie kosztu peruk	Obwieszczenie w sprawie wyrobów medycznych
Koszty leczenia wspomagającego - peruki, pers. NFZ, dorośli	315,00	alter	0,00		
Koszty leczenia wspomagającego - peruki, pers. wspólna	350,00	alter	0,00		
Ważony koszt peruk (persp. płatnika / wspólna)	318,32 / 500	alter	0,00		
Koszt dodatkowych porad w ramach PL, w ramach monitorowania (PLN)	0	min	177,38	Uwzględnienie dodatkowego kosztu porady ambulatoryjnej w trakcie leczenia RIT	Założenie
Koszt zdarzeń niepożądanych (PLN)	0	alter	71,69	Uwzględnienie zdarzeń niepożądanych dla modelowania CUA	Założenie
Koszt farmakoterapii w ramach BSC, persp. NFZ (PLN)	0	alter	1 274,28	Uwzględnione w ramach wariantu analizy wrażliwości	Obwieszczenie MZ, Dane refundacyjne
Koszt farmakoterapii w ramach BSC, persp. wspólna (PLN)	0	alter	1 309,66	Uwzględnione w ramach wariantu analizy wrażliwości	

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 24.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	RIT bez RSS	RIT z RSS	BSC
Całkowity koszt różniący (PLN)			10 149,80
Koszt technologii wnioskowanej			0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania oraz leczenia wspomagającego*			10 149,80
QALY			

*W tym koszty kwalifikacji

Tabela 25.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	RIT bez RSS	RIT z RSS	BSC
Całkowity koszt różniący (PLN)			10 714,50
Koszt technologii wnioskowanej			0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania oraz leczenia wspomagającego*			10 714,50
QALY			

*W tym koszty kwalifikacji

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

We wszystkich rozważanych perspektywach i wariantach (z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS) wyniki wskazują na opłacalność kosztową RIT względem BSC (wszystkie

wartości ICUR znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności na poziomie 217 641 PLN/QALY).

Tabela 26.
Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	RIT vs BSC	RIT vs BSC
	bez RSS	z RSS
Koszt inkrementalny RIT vs BSC (PLN)	88 625,93	
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	0,48	
ICUR (PLN/QALY)	185 991,68	
Progowa CZN netto za opak. leku Litfulo® (PLN)		

Tabela 27.
Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	RIT vs BSC	RIT vs BSC
	bez RSS	z RSS
Koszt inkrementalny RIT vs BSC (PLN)	88 585,63	
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	0,48	
ICUR (PLN/QALY)	185 907,11	
Progowa CZN netto za opak. leku Litfulo® (PLN)		

8.2. Analiza minimalizacji kosztów

Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantach z RSS i bez RSS.

Wyniki w obu perspektywach dla analizowanego porównania są tożsame.

Tabela 28.
Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

Kategoria	RIT bez RSS	RIT z RSS	BAR
Koszt całkowity (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii			
Koszt leków			

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 29.
Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej

Kategoria	RIT vs BAR	RIT vs BAR
	bez RSS	z RSS
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)	36 319,86	
Progowa CZN netto za opak. leku Litfulo® (PLN)		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone 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.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W tabelach (Tabela 30. - Tabela 33.) przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy³).

9.1. Analiza wartości skrajnych

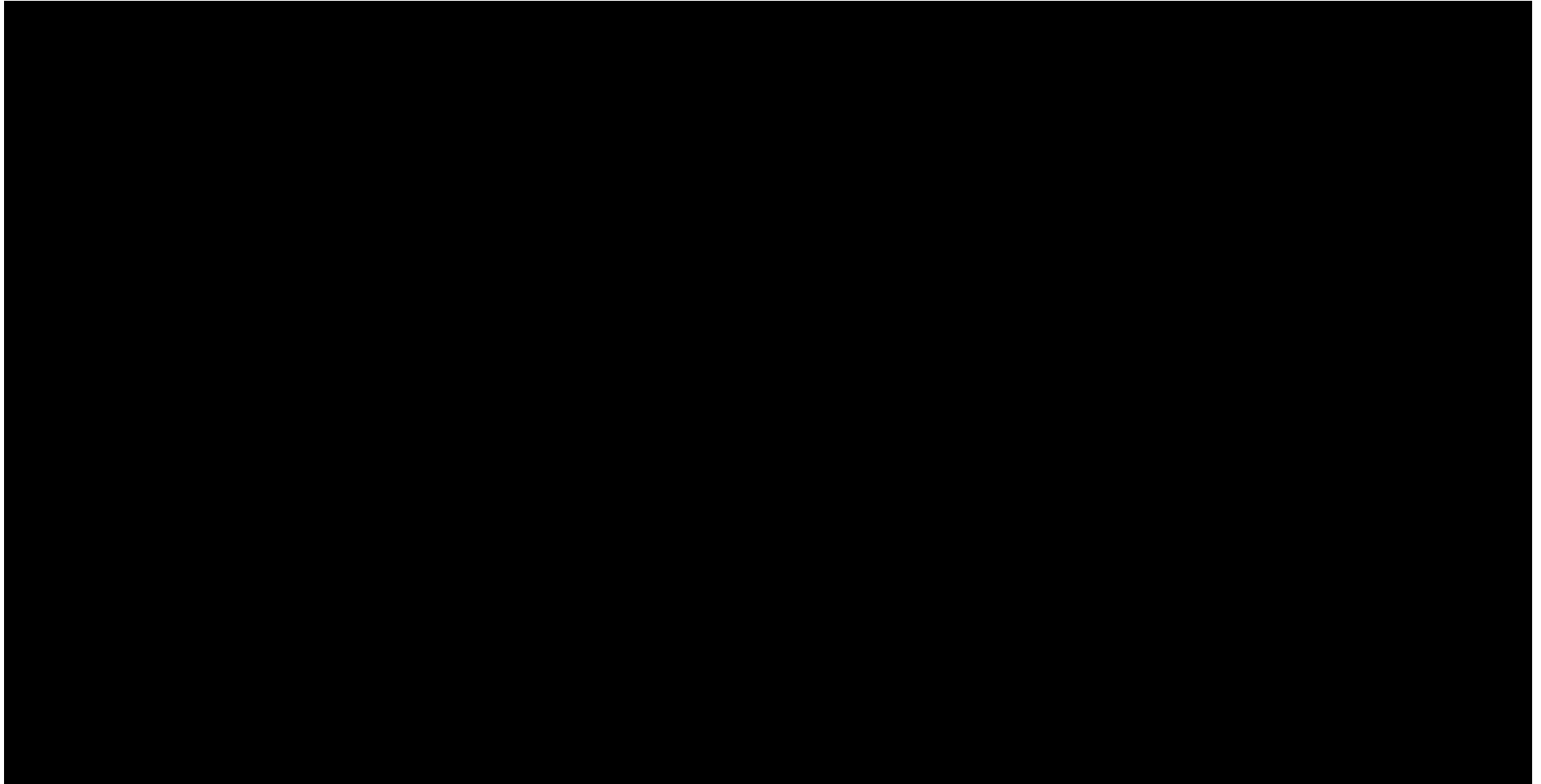
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji-kosztów oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Wyniki dla porównania RIT vs. BAR dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej są tożsame.

³ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 30.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



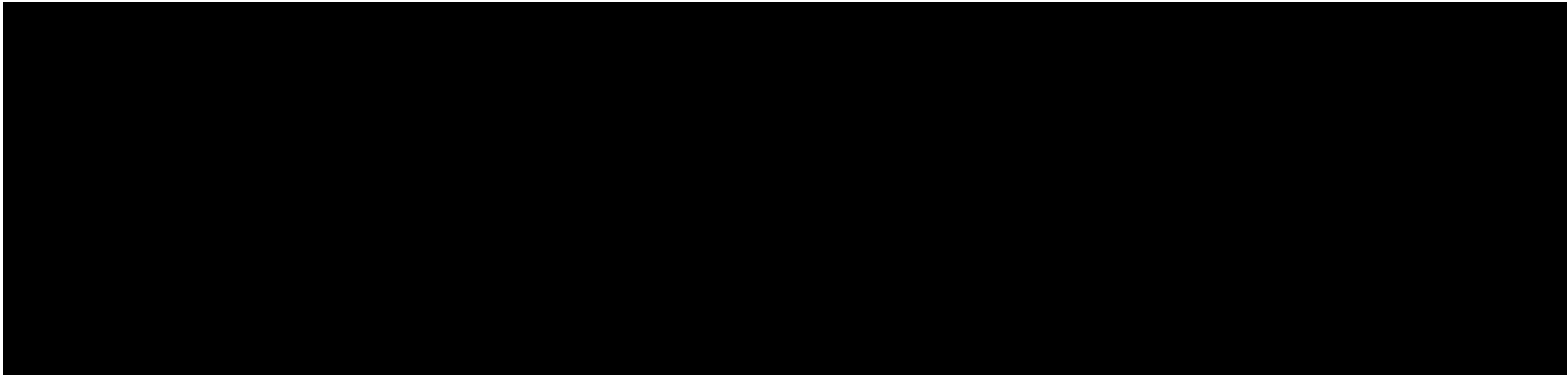
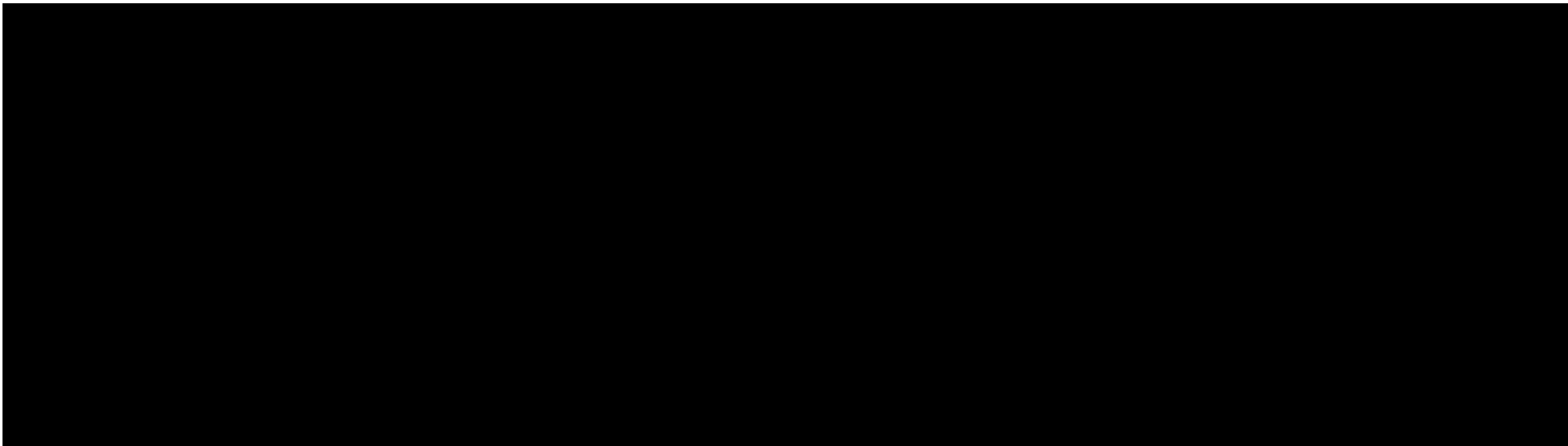


Tabela 31.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



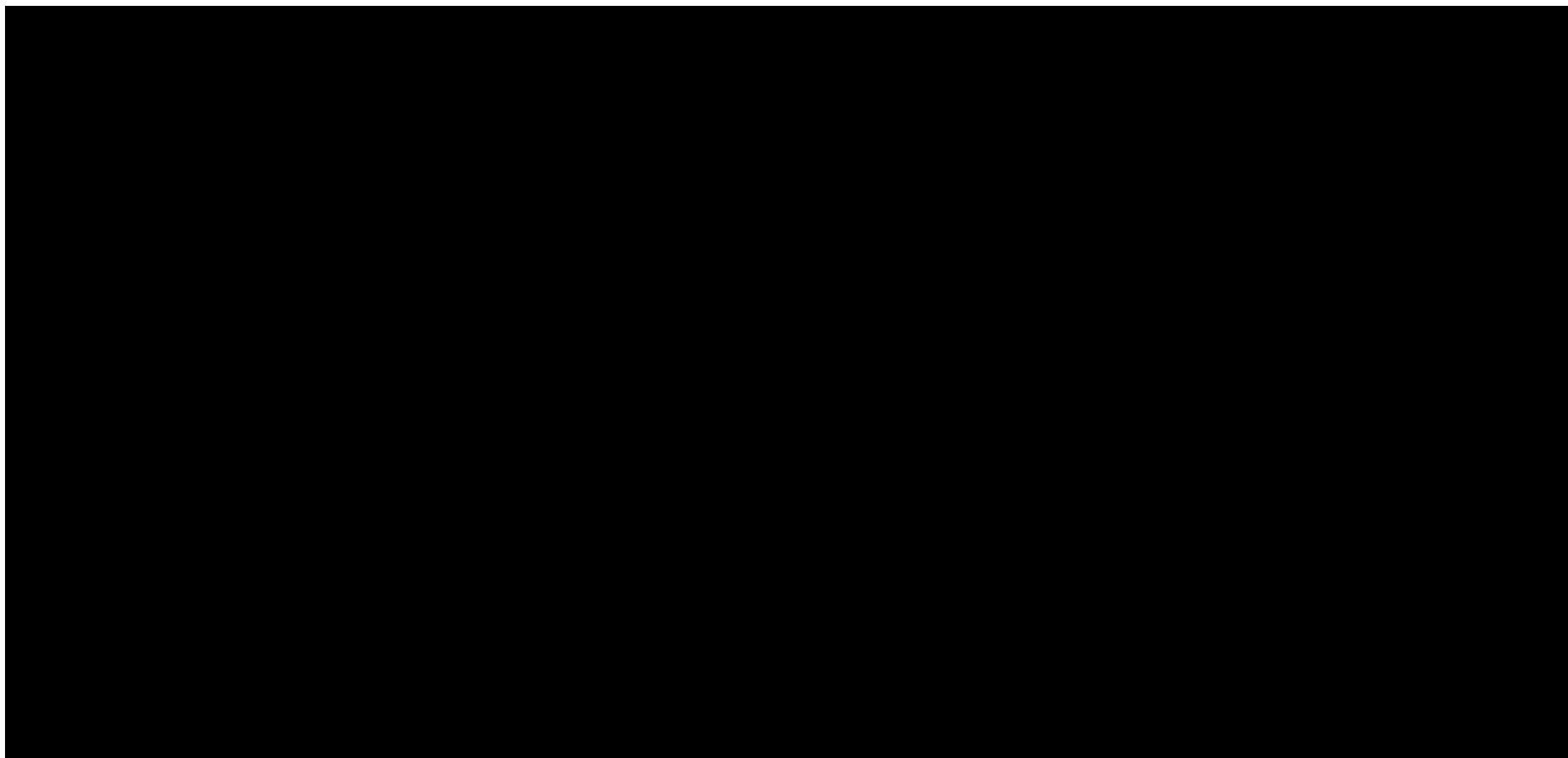
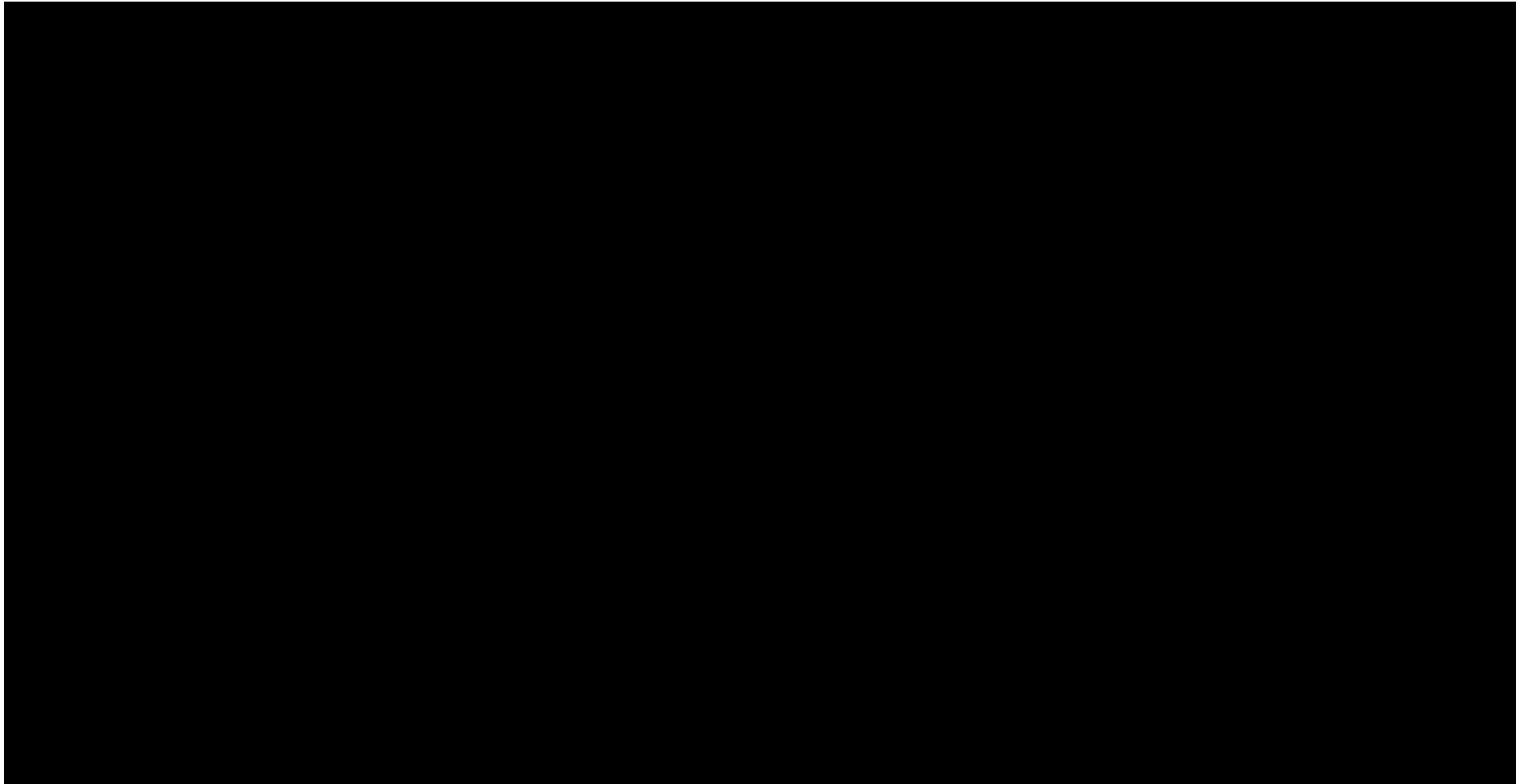


Tabela 32.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



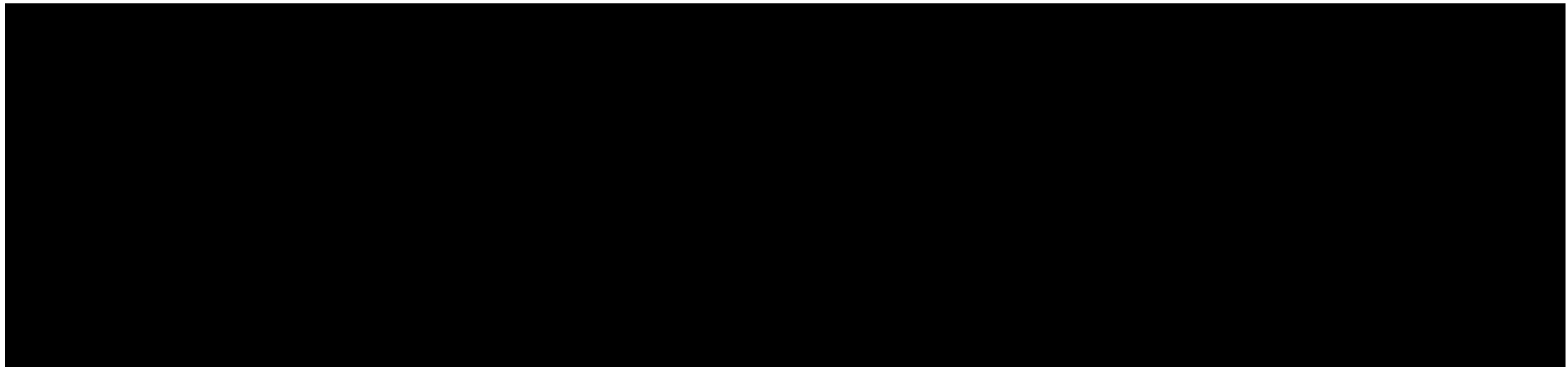
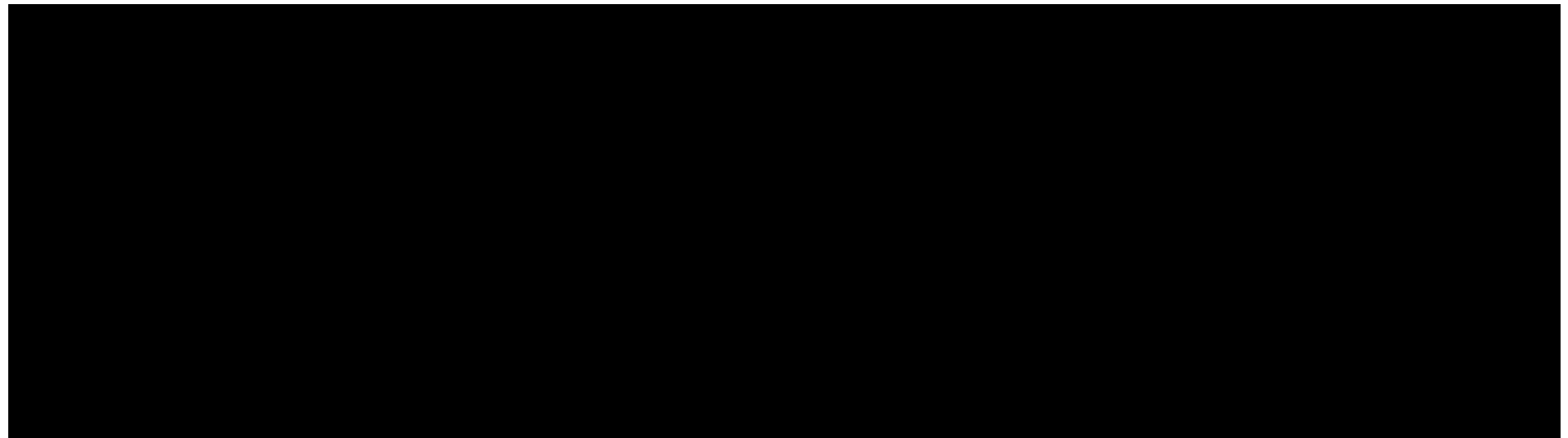


Tabela 33.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej



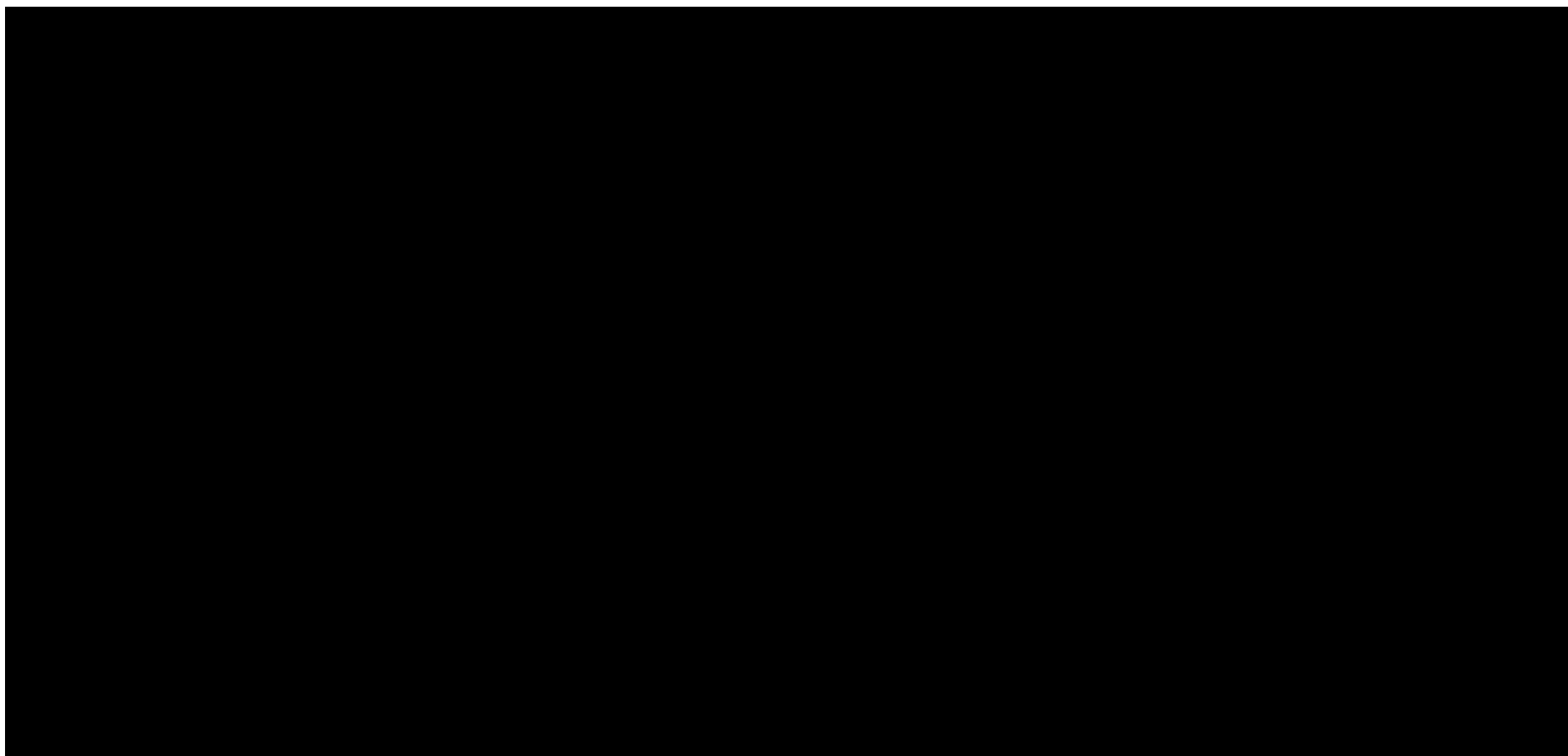


Tabela 34.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

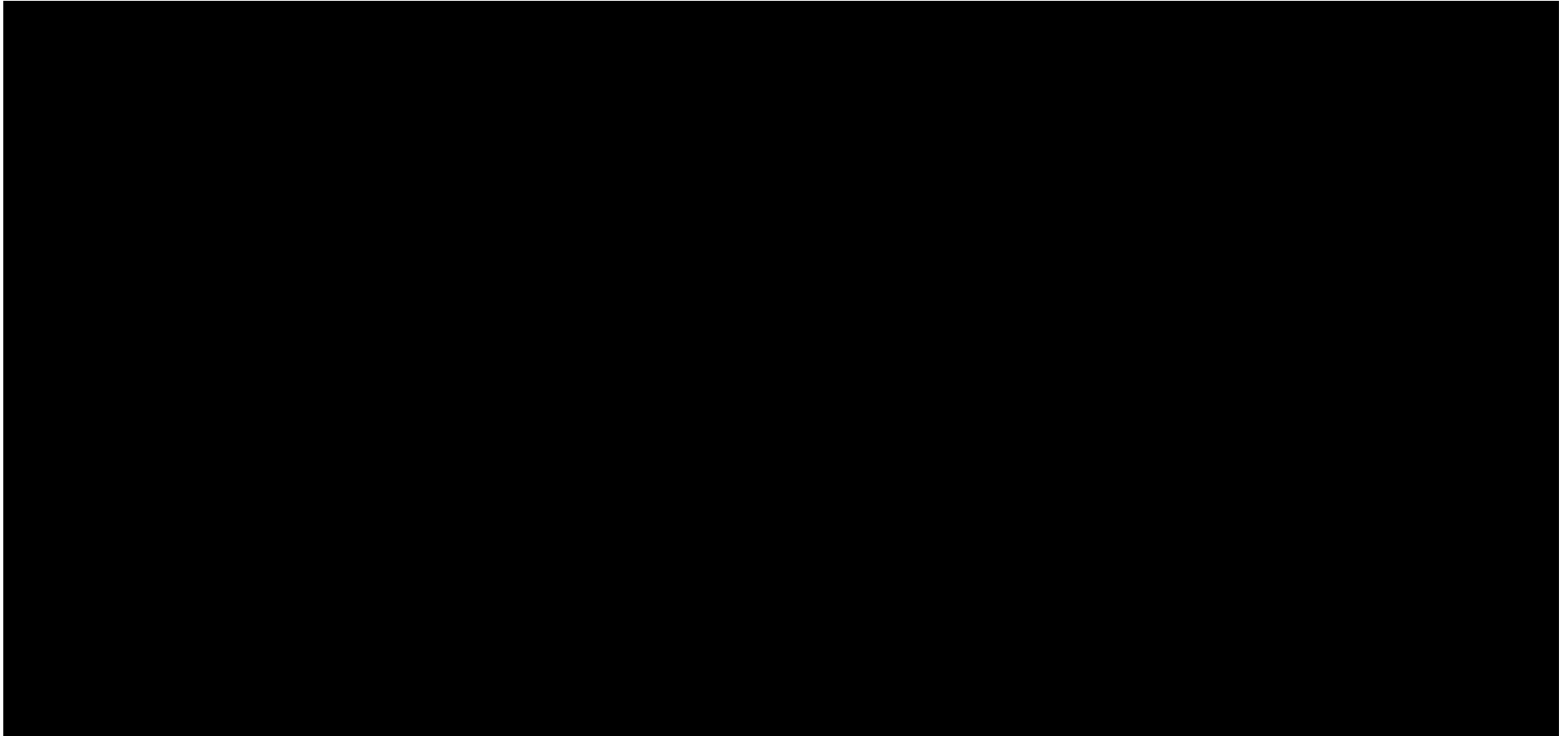
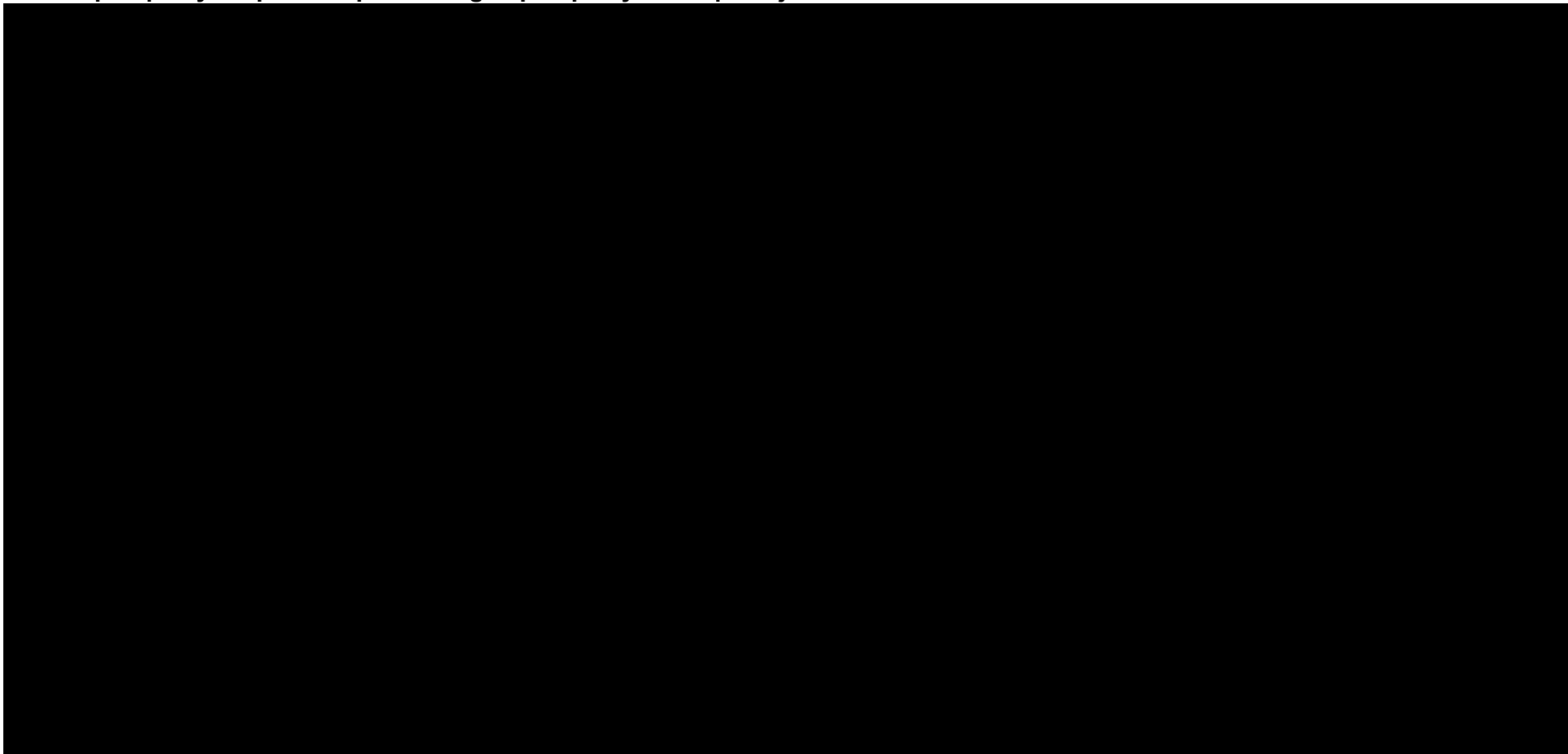


Tabela 35.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

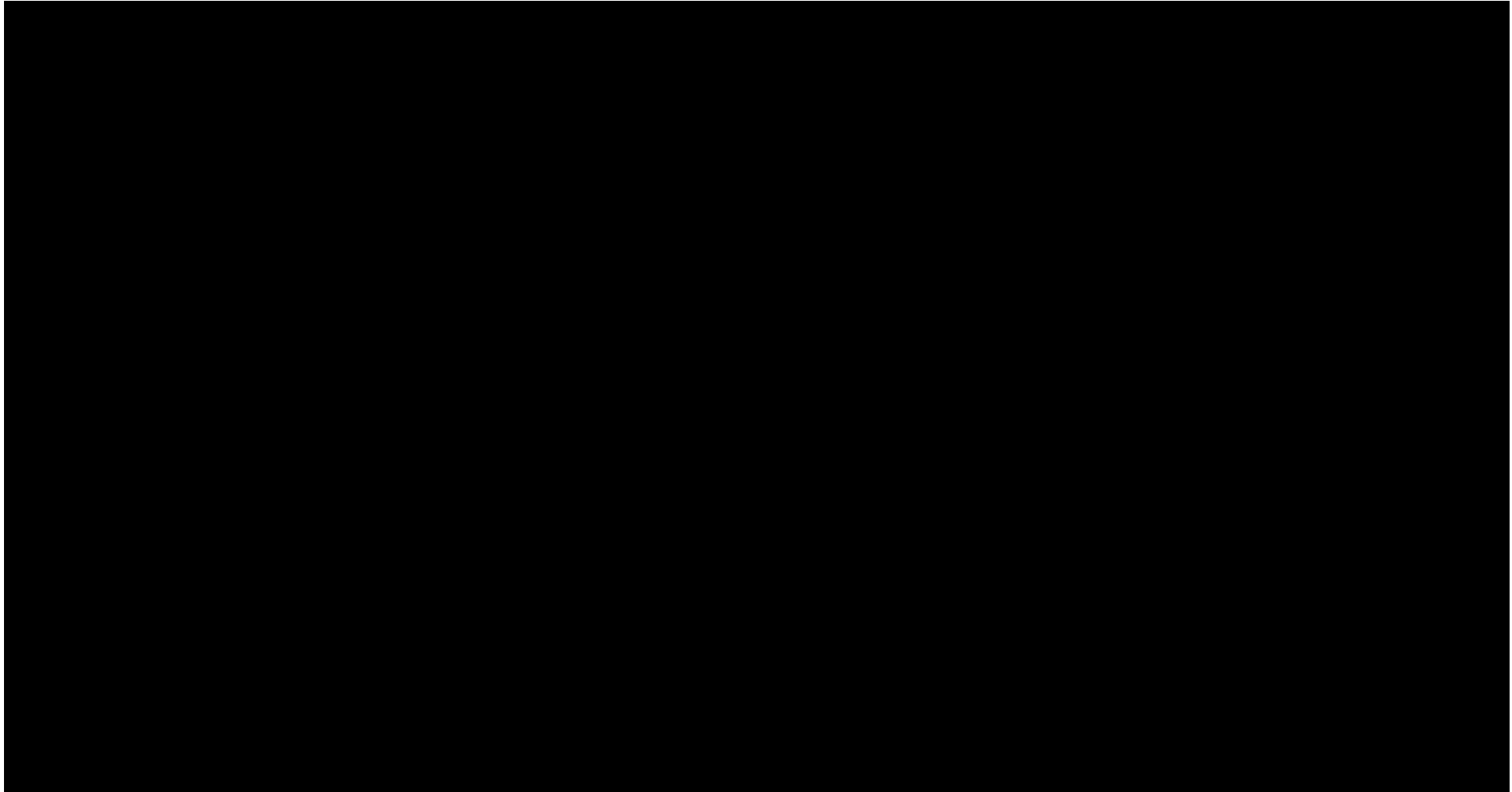


9.2. Analiza scenariuszy

Wyniki analizy scenariuszy, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji-kosztów oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 36.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



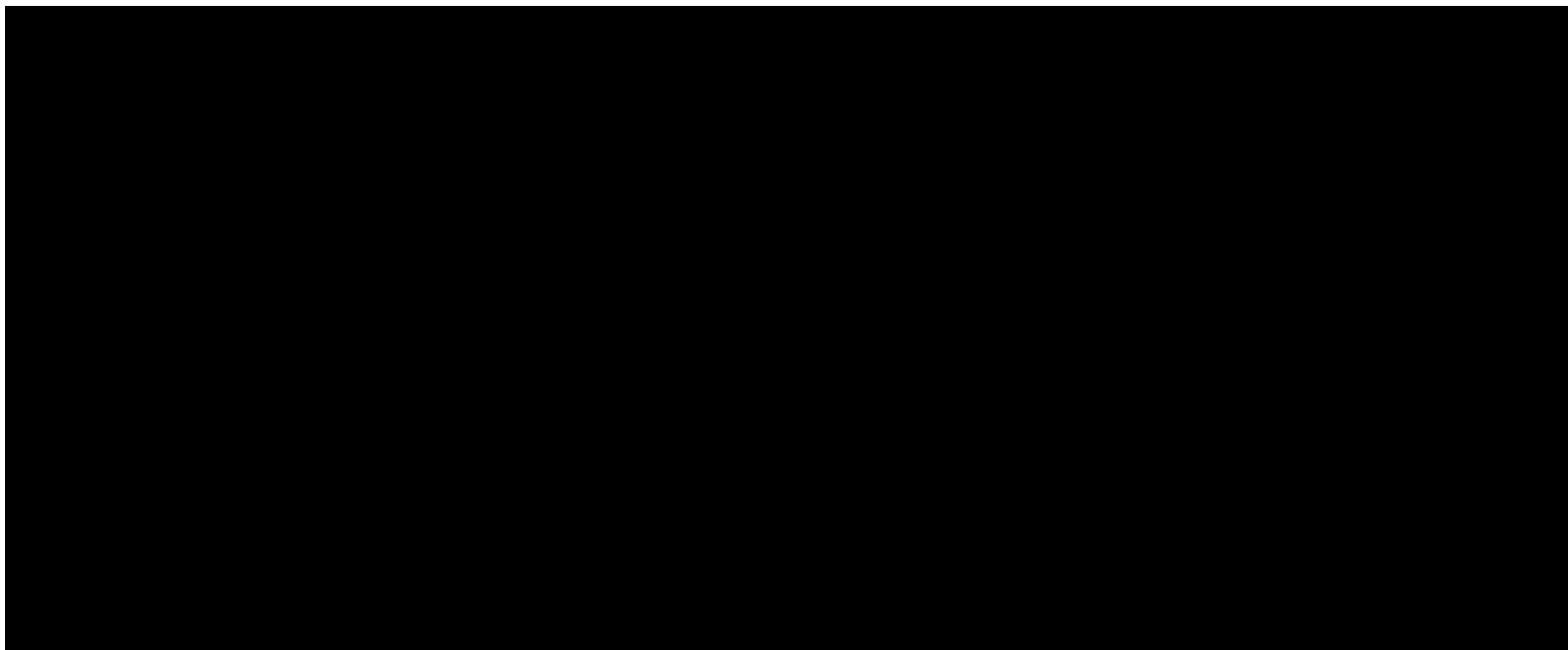
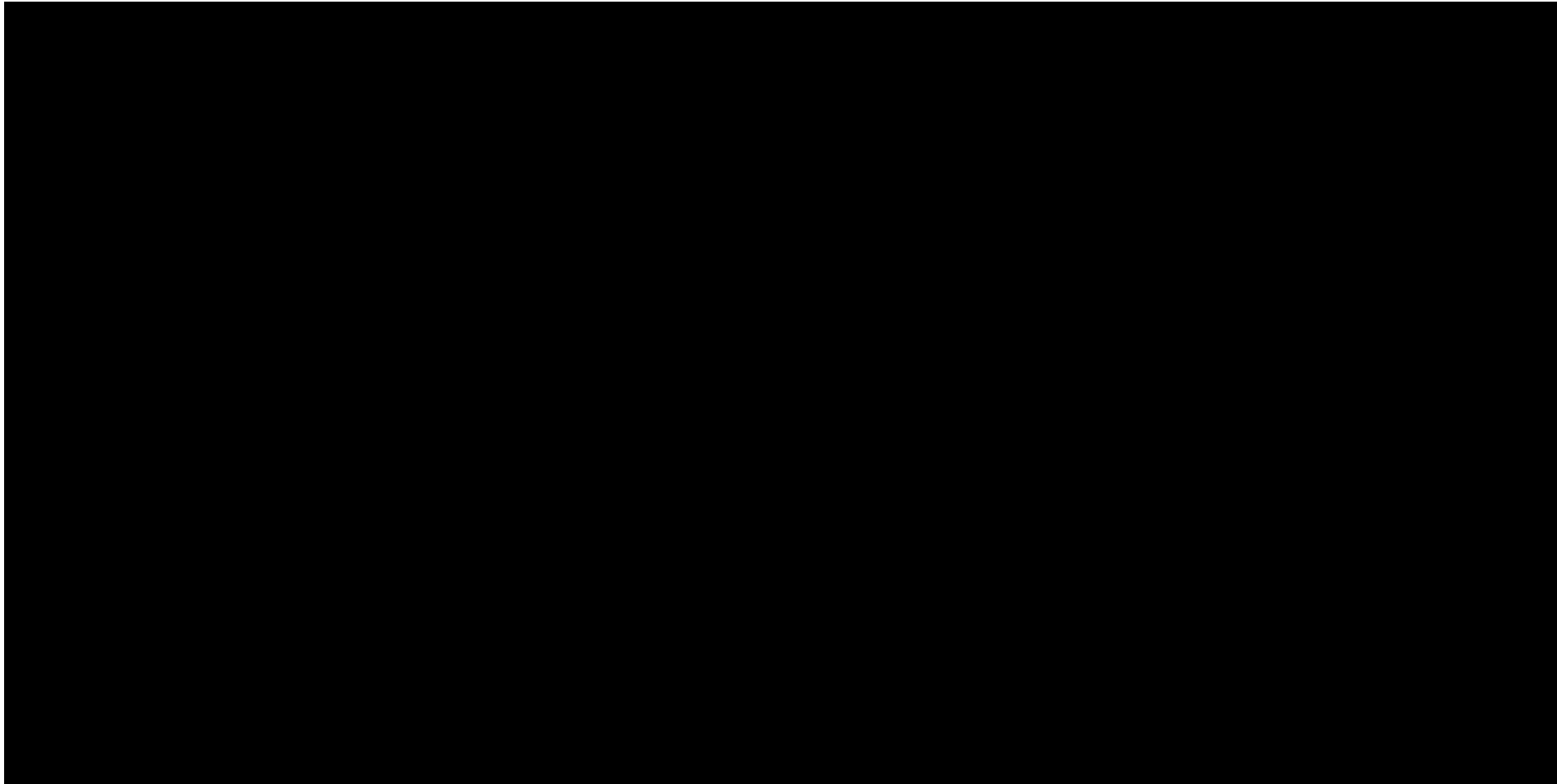


Tabela 37.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



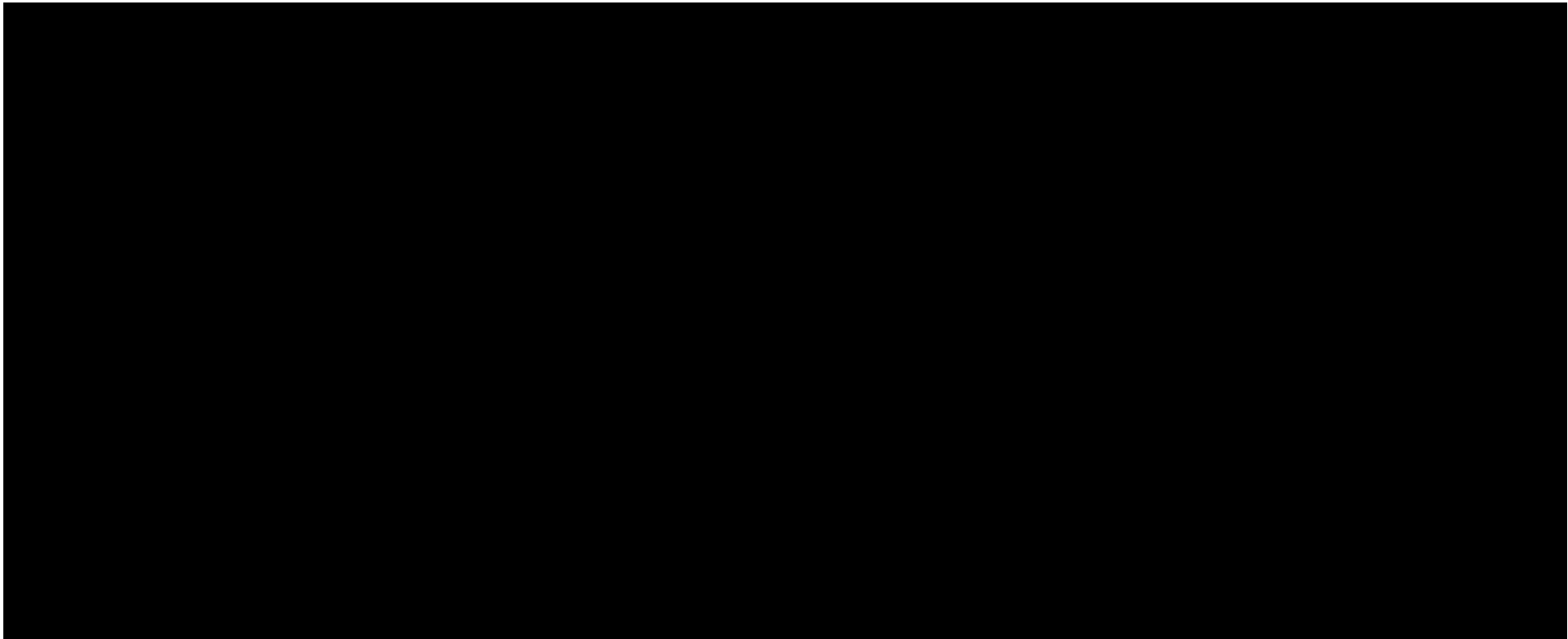
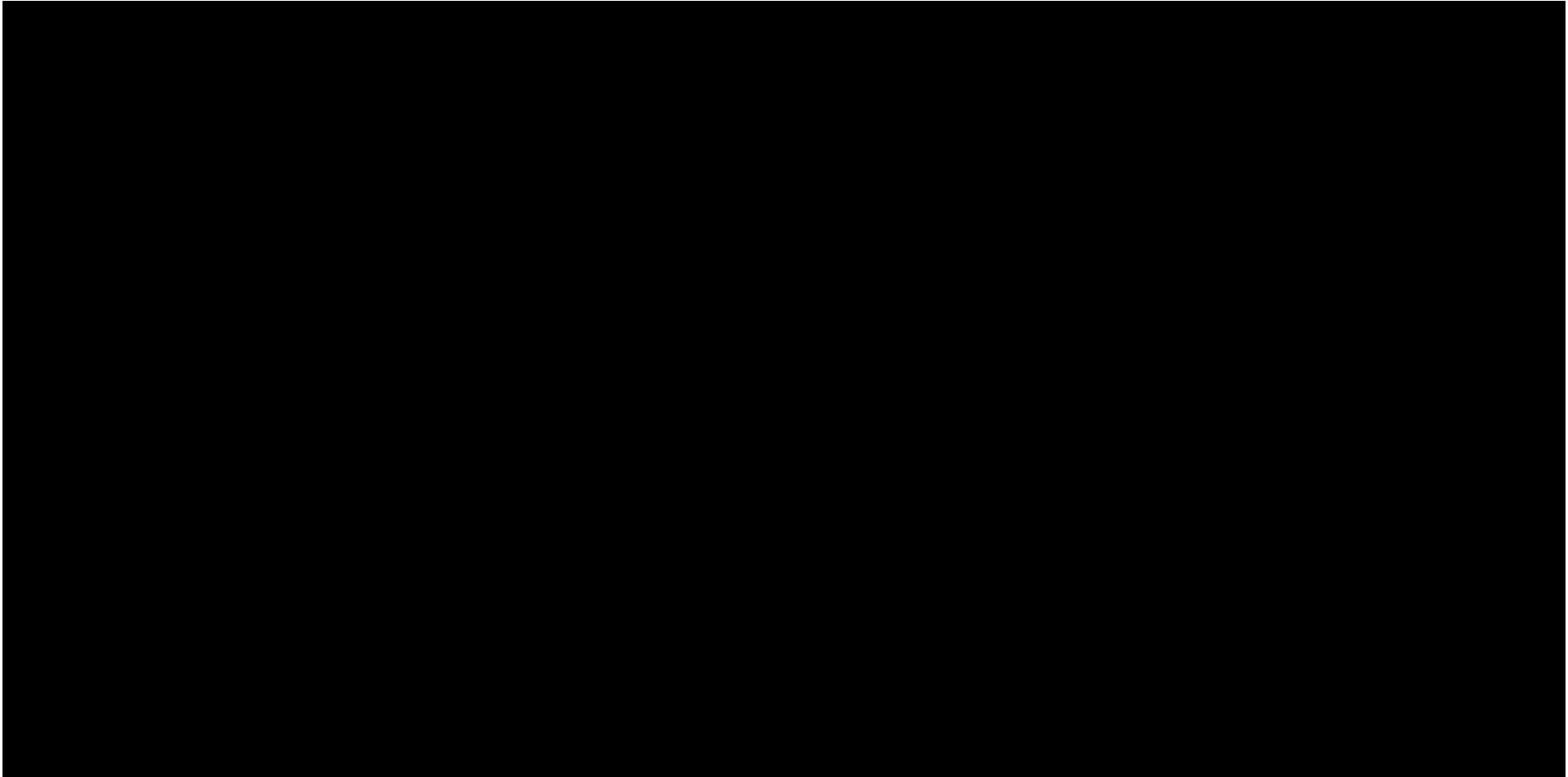


Tabela 38.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



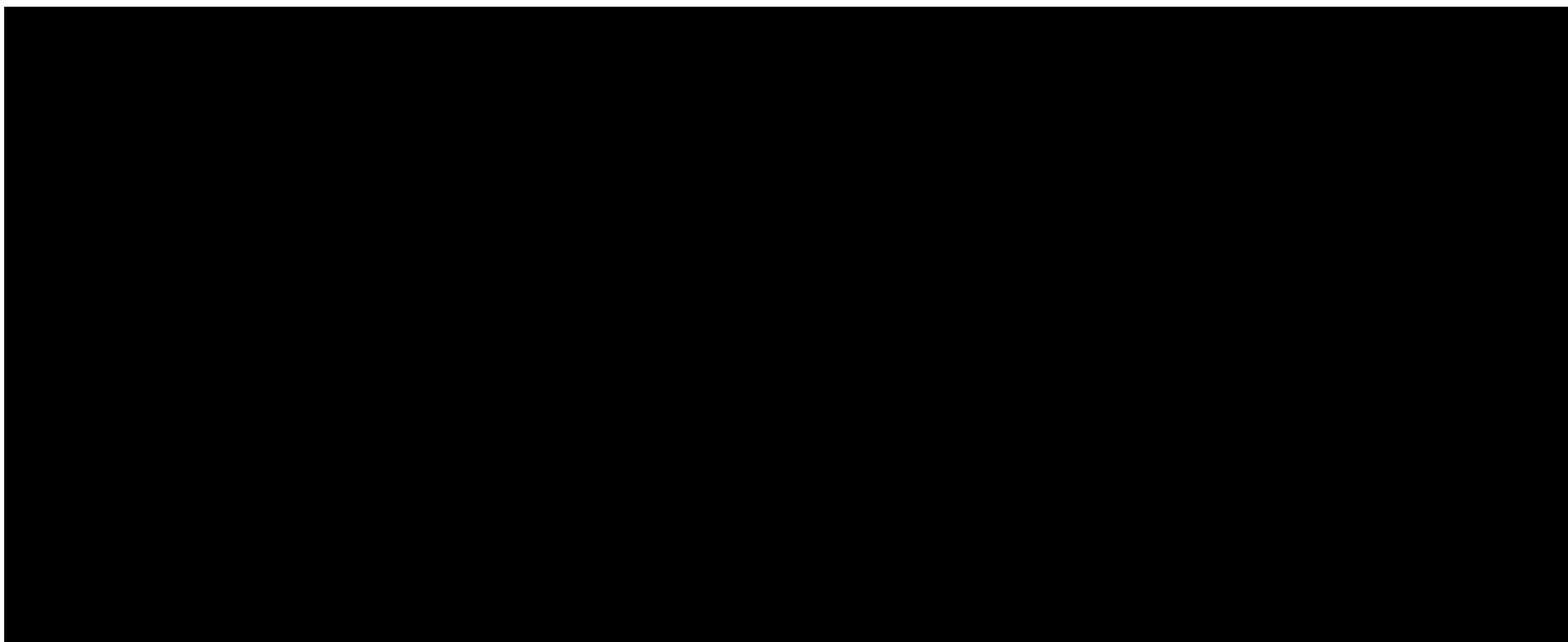
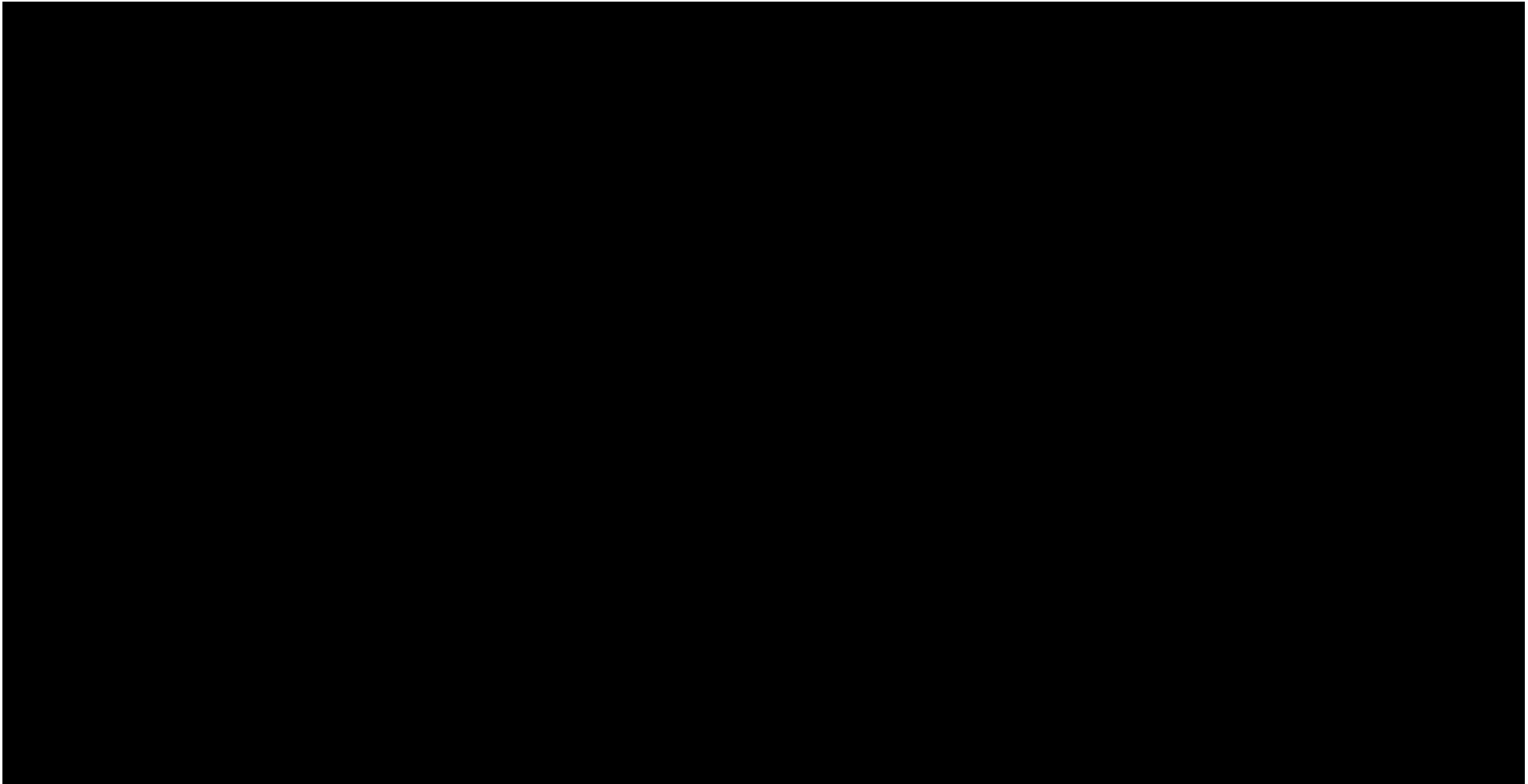


Tabela 39.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej



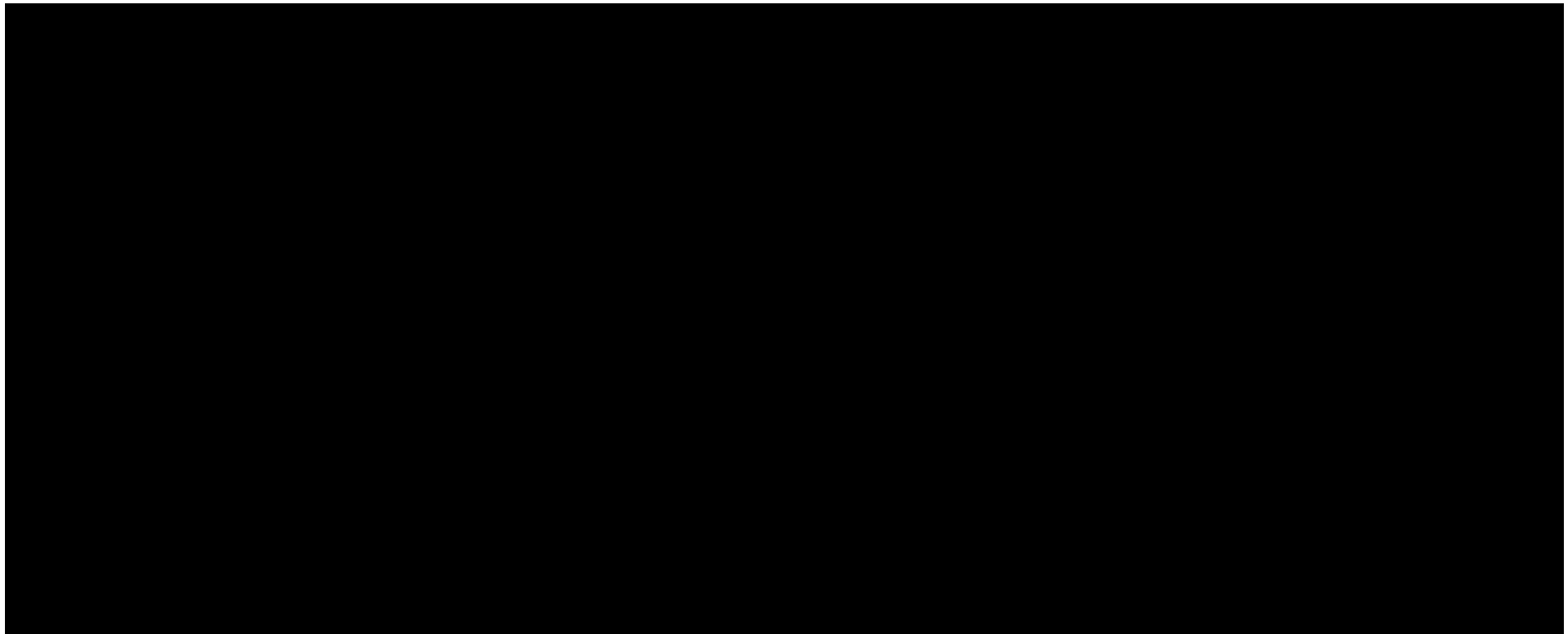
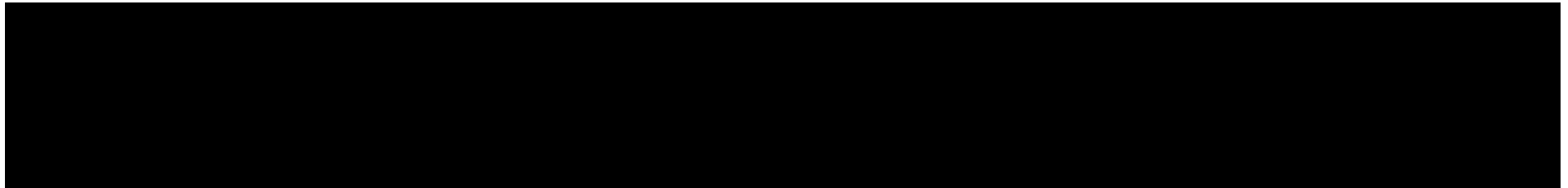


Tabela 40.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej



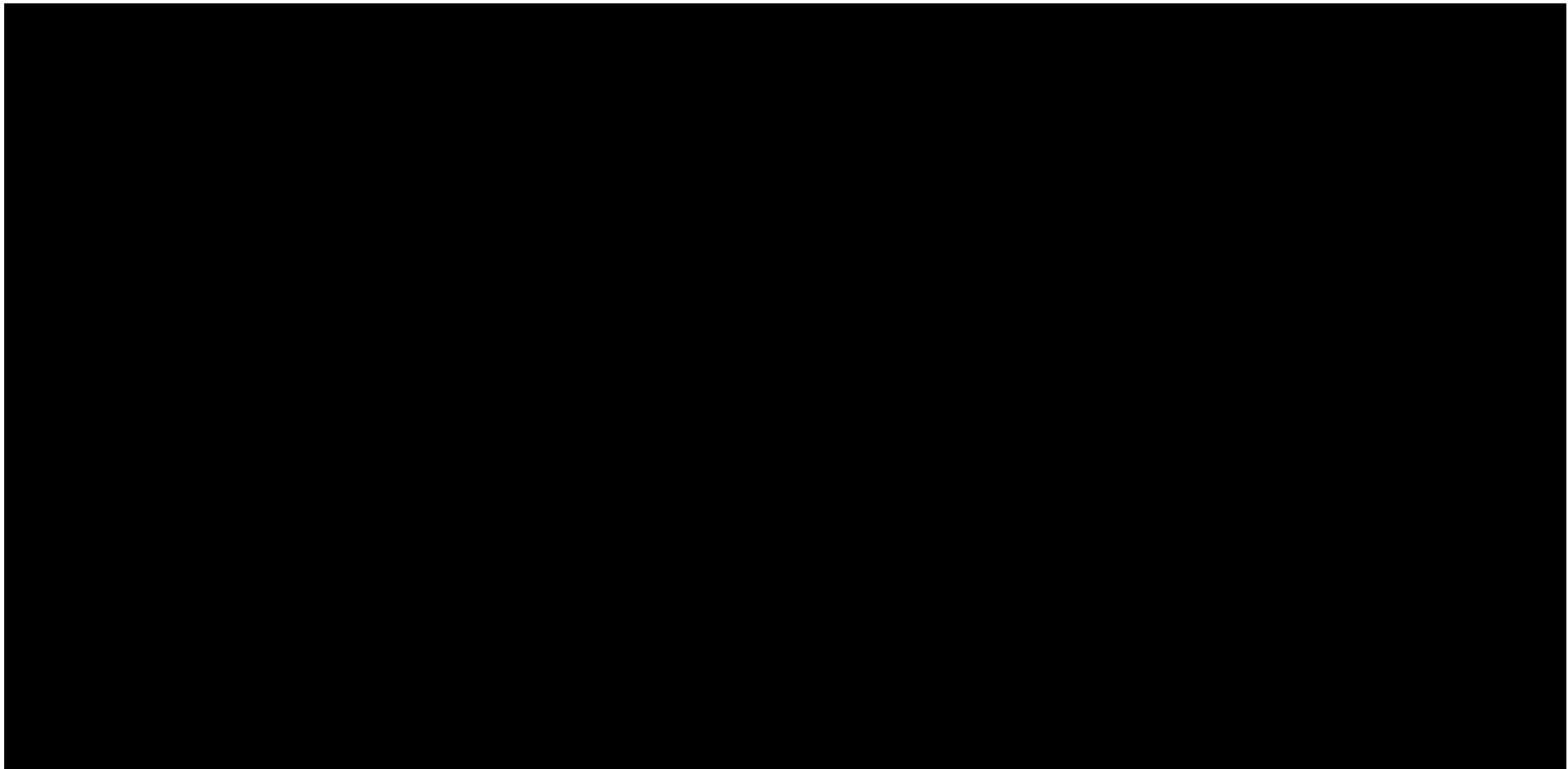
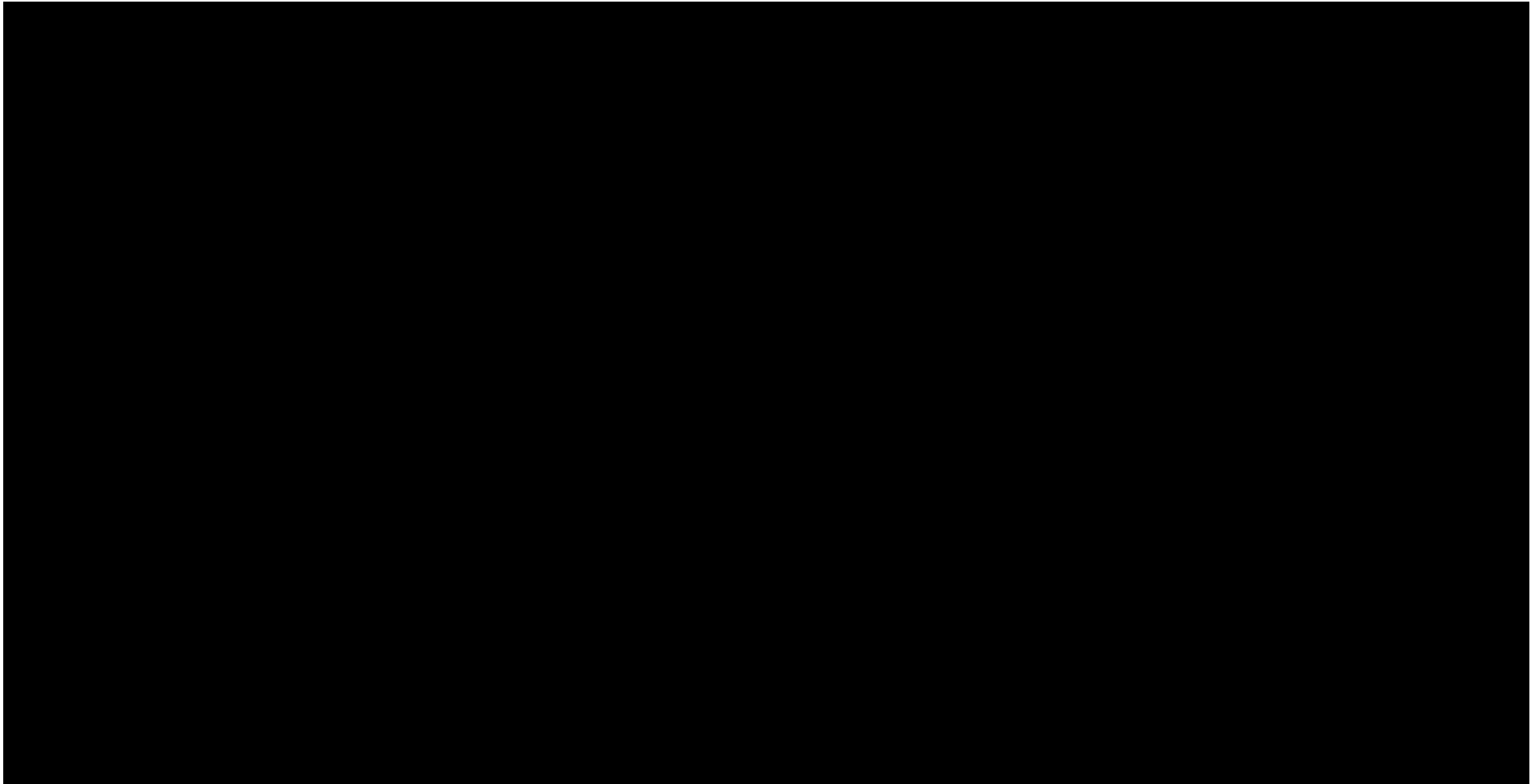


Tabela 41.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej



10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Dla porównania RIT z BAR, ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z uwzględnionymi komparatorami.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu				Źródło danych
		Średnia	SE	Alfa	Beta	
Dyskontynuacja, RIT	Beta					<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Compliance, RIT	Beta					<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Obsada stanów wedle oceny SALT	Dirichlet	Rozdział 5.1.2.				<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>
Użyteczności	Wielowymiarowy normalny	Rozdział 5.1.3.				<i>Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe</i>

Część wartości w analizie probabilistycznej modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Beta. Parametrami tego rozkładu w niniejszej analizie są średnia (bądź liczba obserwacji n , w przypadku wartości, które podane są w analizie podstawowej w odsetkach) oraz wartość błędu standardowego (bądź $N - n$, w przypadku wartości, które podane są w analizie podstawowej w odsetkach) wskazane w powyższych tabelach. Rozkład Beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. prawdopodobieństwo od 0 do 1.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład

normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe (lub błąd standardowy).

W przypadku parametrów określających odsetki odpowiedzi na leczenie (rozkład SALT) wykorzystano rozkład Dirichleta, który w każdej przeprowadzanej symulacji, pozwala na jednoczesne przyjmowanie wartości w takiej konfiguracji, aby po zsumowaniu otrzymać wartość równą jedności.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia zbliżonych wyników w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora (BSC) w perspektywie płatnika publicznego z RSS oraz bez RSS przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki z pozostałych perspektyw i wariantów można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.

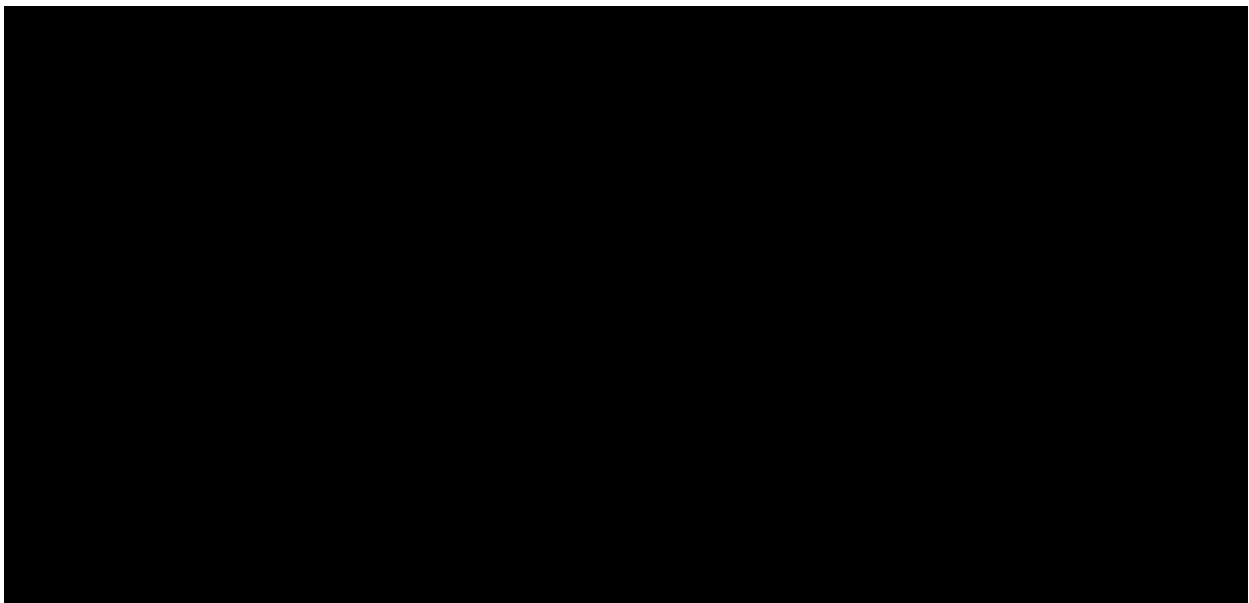
Tabela 43.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Z RSS			
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			
Bez RSS			
Wartość z analizy podstawowej	185 991,68	0,48	88 625,93
Średnia wartość z AWW	188 677,18	0,47	88 382,65
Dolna granica 95% przedziału ufności	146 556,35	0,30	70 447,81
Górna granica 95% przedziału ufności	261 781,08	0,67	106 465,85

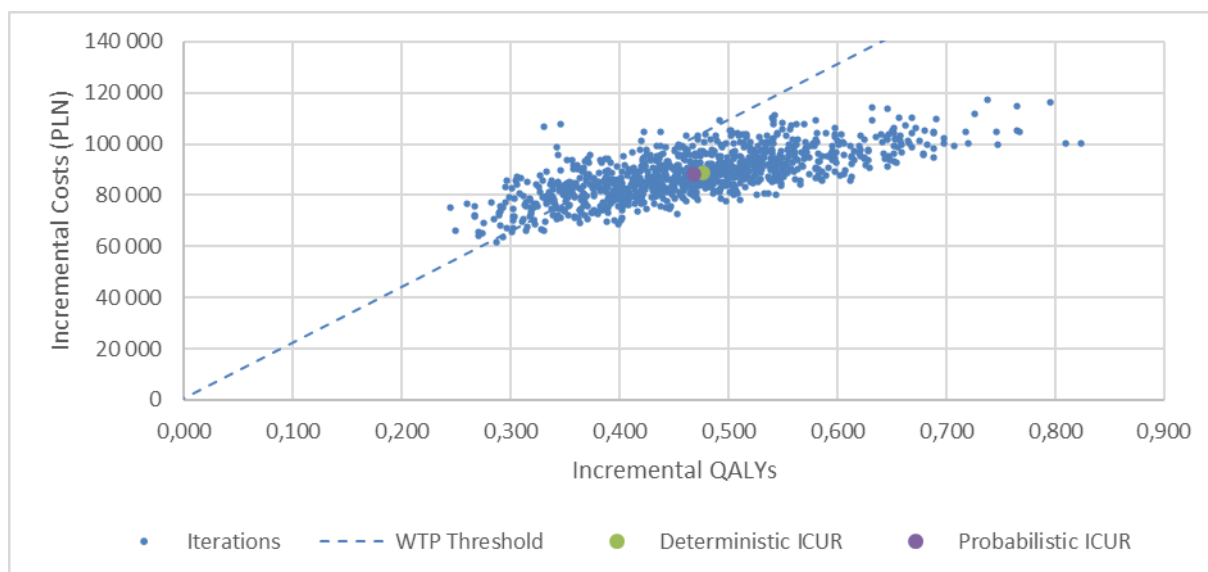
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora (BSC), będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższych wykresach widać, że terapia ritlecytytibem przy pozwala na osiągnięcie zbliżonych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

Rysunek 4.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS

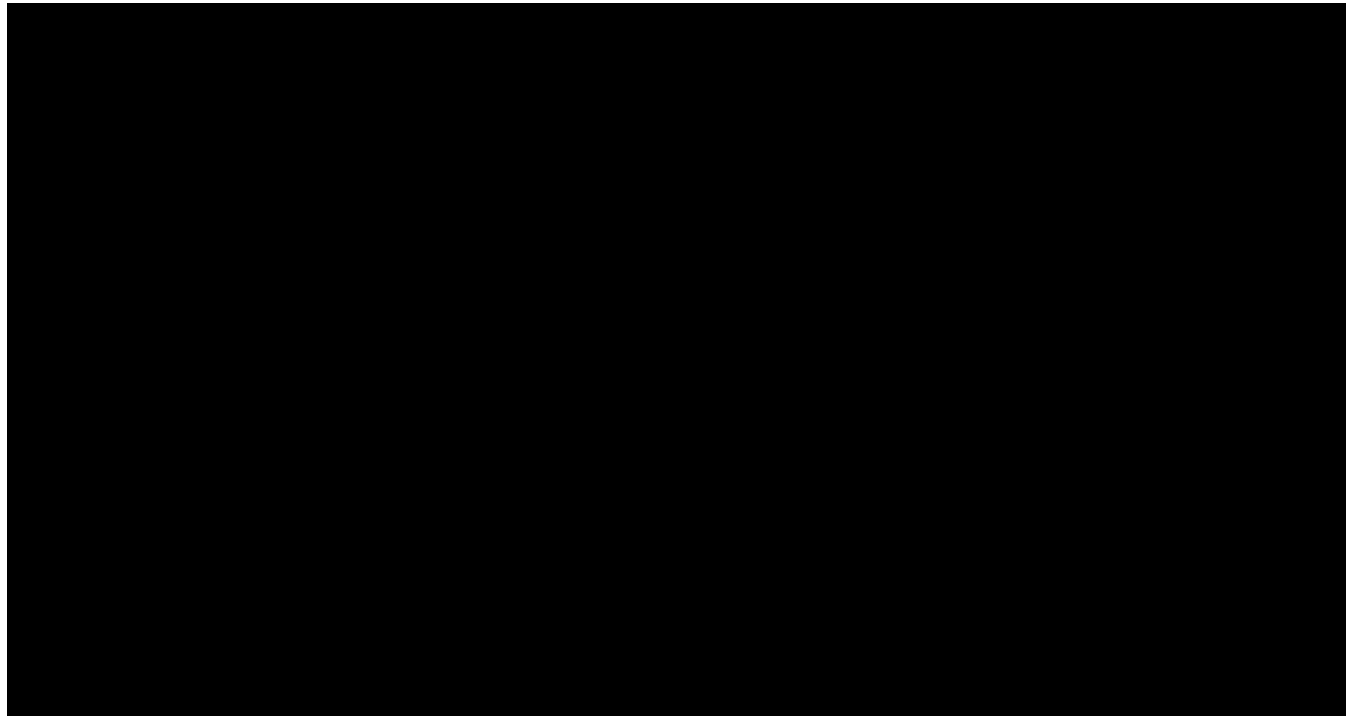


Rysunek 5.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS

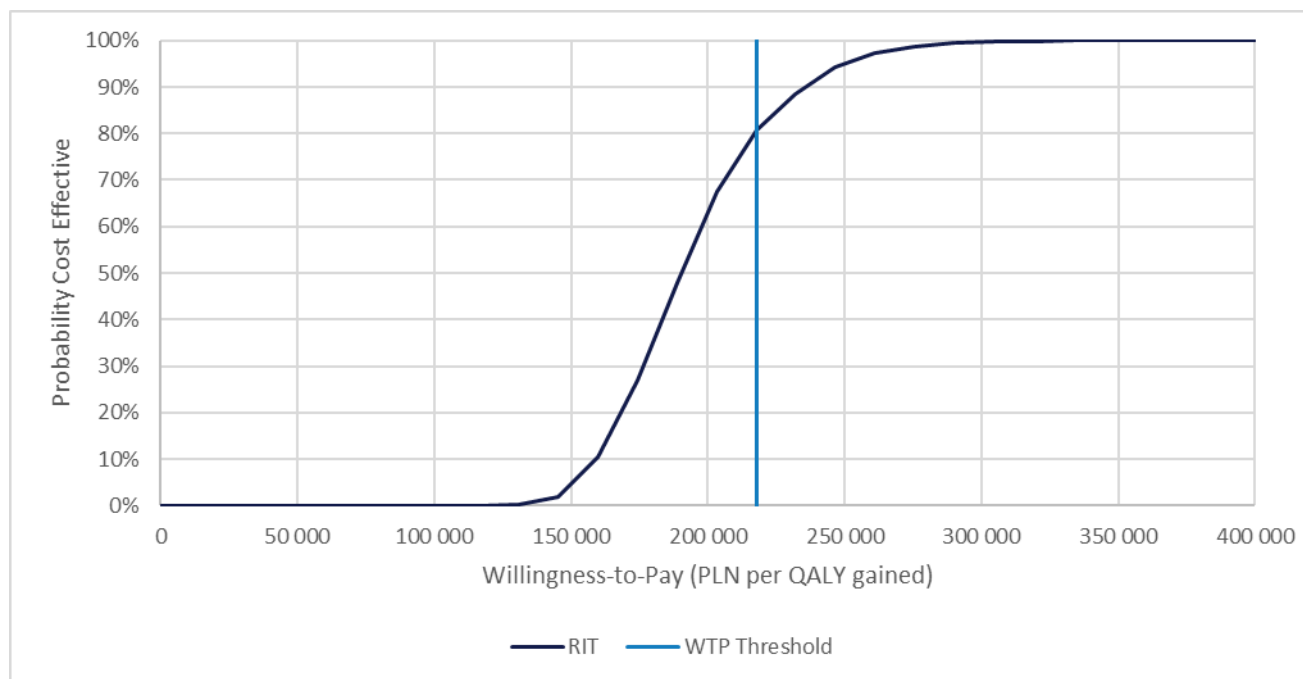


Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 80,6% w wariancie bez RSS.

Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS



Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem BSC – wariant bez RSS



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Wyniki walidacji wewnętrznej CUA

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wartość nowa (testowana)	Zmiana wyniku				Czy wynik oczekiwany?
			Koszt całkowity w ramieniu RIT	Koszt całkowity w ramieniu BSC	QALY w ramieniu RIT	QALY w ramieniu BSC	
Horyzont czasowy (lata)	Dożywni	1	spadek	spadek	spadek	spadek	Tak
Koszt RIT	Rozdział 6.1.3.	0	spadek	bez zmian	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt leczenia wspomagającego	Rozdział 0.	0	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Jakość życia	Rozdział 5.1.4	0, Brak korekty użyteczności dla populacji generalnej	bez zmian	bez zmian	spadek	spadek	Tak
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji na cykl	Rozdział 5.1.2.2.	100%	spadek	bez zmian	spadek	bez zmian	Tak

Tabela 45.
Wyniki walidacji wewnętrznej CMA

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wartość nowa (testowana)	Zmiana		Czy wynik oczekiwany?
			Koszt całkowity w ramieniu RIT	Koszt całkowity w ramieniu BAR	
Analiza podstawowa	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Horyzont czasowy (lata)	Dożywni	1	spadek	spadek	tak
Koszt RIT	Rozdział 6.1.3.	0	spadek	bez zmian	tak
Koszt BAR	Rozdział 6.1.3.	0	bez zmian	spadek	tak
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji na cykl	■	100%	spadek	spadek	tak

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania w ramach wszystkich ramion w modelu CUA:

- odsetek chorych w stanie „aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥ 50 ” + odsetek chorych w stanie „aktywne leczenie z wynikiem SALT 21-49” + odsetek chorych w stanie „aktywne leczenie z wynikiem SALT 11-20” + odsetek chorych w stanie „aktywne leczenie z wynikiem SALT ≤ 10 ” + odsetek chorych w stanie „poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50 ” + odsetek chorych w stanie „poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 21-49” + odsetek chorych w stanie „poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 11-20” + odsetek chorych w stanie „poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≤ 10 ” + odsetek chorych w stanie „zgon (ZGON)”.

oraz w ramach modelu CMA:

- odsetek chorych w stanie „Rozpoczęcie leczenia” + odsetek chorych w stanie „Odpowiedź na leczenie” + odsetek chorych w stanie „Brak odpowiedzi na leczenie” + odsetek chorych w stanie „Leczenie” + odsetek chorych w stanie „Brak leczenia” + odsetek chorych w stanie „Zgon”

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE TA958], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Dokument *NICE TA958* zawiera rekomendacje dotyczące stosowania ritlecytynibu w leczeniu łysienia plackowatego wraz z ekonomiczną ewaluacją i jej oceną przez komitet NICE. Przedmiotem analizy ekonomicznej oraz analizy klinicznej jest porównanie ritlecytynibu (RIT) i najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w leczeniu chorych w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią łysienia plackowatego. Techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności, wykonana w horyzoncie dożywotnym (do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat).

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że terapia ritlecytyribem jest opłacalna kosztowo - wynik ICUR na poziomie 10 877,75 GBP/QALY (54 648 PLN/QALY) poniżej progu opłacalności (30 000 GBP/QALY). Wyniki analizy dla podgrup wiekowych są zbliżone - ICUR 11 387 GBP/QALY (57 206 PLN/QALY) w przypadku dorosłych chorych (>18 lat) oraz 10 852 GBP/QALY (54 518 PLN/QALY) w przypadku nastolatków (od 12 do 18 lat). Po pytaniach wyjaśniających i dyskusji między autorami analizy i komitetem EAG (ang. *External Assessment Group*) zaprezentowano alternatywne scenariusze.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Wyniki analizy użyteczności-kosztów przedstawione w NICE TA958

Wariant	ICUR (GBP/QALY)	ICUR* (PLN/QALY)	Wynik analizy
Analiza podstawowa	14 290	71 790	RIT opłacalny kosztowo
Analiza probabilistyczna	14 450	72 594	RIT opłacalny kosztowo
Jednowymiarowa analiza wrażliwości (najkorzystniejszy wariant)	9 877	49 620	RIT opłacalny kosztowo
Jednowymiarowa analiza wrażliwości (najmniej korzystny wariant)	18 795	94 422	RIT opłacalny kosztowo
Scenariusz preferowany przez EAG	60 735	305 120	RIT nieopłacalny kosztowo
Kompromis komitetu NICE i EAG	25 406	127 635	RIT opłacalny kosztowo

*wyniki podano w przeliczeniu z funta brytyjskiego biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 23.04.2024 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,0238 PLN

W ramach analizy ekonomicznej NICE TA958 utworzono model semi-Markowa *de novo*. Model ten był, w momencie publikacji dokumentu NICE TA958, jedynym modelem ekonomicznym w analizowanym wskazaniu. Model uwzględnia następujące stany zdrowia (osobno dla aktywnego leczenia ritlecytyribem i bez): SALT ≤10, SALT 11-20, SALT 21-49, SALT ≥50 oraz zgon. W obu porównywanych ramionach leczenia chorzy rozpoczynają leczenie w stanie SALT ≥50. Przejście do stanów SALT 11-20 i SALT ≤10 uznawane jest za odpowiedź na leczenie, natomiast przejście do stanu SALT 21-49 jako częściową odpowiedź. Spontaniczną remisję, z prawdopodobieństwem 1,54%, uwzględniono w przypadku chorych leczonych BSC. W przypadku wystąpienia dyskontynuacji ritlecytyribu chorzy przechodzą między stanami modelu z identycznym prawdopodobieństwem jak chorzy w kohorcie BSC - konserwatywnie założono brak długoterminowego wpływu ritlecytyribu. Długość cyklu w modelu wynosi 12 tygodni.

BSC zostało zdefiniowane jako leczenie łysienia plackowatego bez wykorzystania leków farmakologicznych. Według wszystkich zapytanych ekspertów dermatologicznych (3/3) brak

leczenia farmakologicznego jest odpowiednim komparatorem dla terapii ritlecytyribem. Obecnie w Wielkiej Brytanii leki na AA przypisuje się wyłącznie 54% chorym, co może wynikać z braku obecnie dostępnych możliwości leczenia. Interwencja zdefiniowana została jako przyjmowanie ritlecytyribu w dawce 50 mg/dobę, raz dziennie, aż do wystąpienia dyskontynuacji lub do zgonu chorego.

Populacja wyjściowa przyjęta w analizie ekonomicznej to chorzy w wieku ≥ 12 lat z ciężkim AA. Chorych modelowano w 3 kohortach, różniących się wiekiem wyjściowym - nastolatki (14 lat), dorośli (37 lat) oraz dorośli i nastolatki (34 lata). Dane kliniczne (charakterystyka wyjściowa chorych, kryteria odpowiedzi, zdarzenia niepożądane, dyskontynuacja, śmiertelność) wykorzystane w analizie pochodziły głównie z badań ALLEGRO 2b/3 i ALLEGRO-LT. Jako kryterium odpowiedzi na leczenie uznano osiągnięcie wyniku SALT < 50 do 48 tygodnia i SALT ≤ 20 w 48 tygodniu. Jako przyczyny dyskontynuacji ritlecytyribu uwzględniono: pogorszenie wyniku SALT w okresie pierwszych 24 tygodni, nieosiągnięcie odpowiedzi na leczenie w 48 tygodniu, utrata odpowiedzi po 48 tygodniu oraz z innych powodów.

Mimo, że badanie ALLEGRO 2b/3 opisywało jakość życia chorych, mierzoną z wykorzystaniem m.in. kwestionariusza EQ-5D, w analizie podstawowej wykorzystano wyniki z badania winietowego *Aggio 2024*. Zgodnie z autorami raportu badanie to, w najbardziej wiarygodny sposób może oddać jakość życia chorych w omawianym wskazaniu, zarówno dlatego iż konstrukcja kwestionariusza EQ-5D nie pozwala na dokładne wychwycenie zmian jakości życia chorych z łysieniem plackowatym w obszarze życia psychicznego i emocjonalnego, jak i ze względu na fakt, że do badania ALLEGRO 2b/3 nie byli kwalifikowani chorzy z mocno obniżoną jakością życia, np. tacy, u których występowały myśli samobójcze. Komitet NICE zgodził się, że jakość życia u chorych z badania ALLEGRO 2b/3 może być zaniżona względem faktycznego stanu w realiach klinicznych, zaproponował jednak wykorzystanie alternatywnych scenariuszy jakości życia (uwzględnionych również w niniejszej analizie wrażliwości) na podstawie analiz *Bewley 2022* i *Vañó-Galván 2023*, zaznaczając jednak, że wskazywane publikacje nie oddają dokładnie wszystkich wartości rozważanych w stanach w modelu.

Dodatkowo uwzględniono również obniżenie jakości życia w przypadku wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych. Poza chorymi na AA uwzględniono również jakość życia opiekunów.

Analiza *NICE TA958* uwzględnia perspektywę brytyjskiej służby zdrowia oraz perspektywę społeczną. W analizie kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty ritlecytynibu, koszty monitorowania leczenia, koszty związane ze stanem zdrowia, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty społeczne (koszty obniżenia produktywności oraz koszty osobiste). Analiza rynku wykazała, że miesięczny koszt leczenia AA w Wielkiej Brytanii wynosi od 50 do 150 GBP (251 - 754 PLN). Ponadto, w przypadku tego schorzenia istotne są również koszty pośrednie, takie jak zwolnienia z pracy (56% wyższe niż w populacji generalnej) i bezrobocie (82% wyższe niż w populacji generalnej). Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano przyjmując roczną stopę na poziomie 3,5%.

W niniejszej analizie wykorzystano model CUA od Wnioskodawcy, który bazuje na tej samej konstrukcji jednak modele różnią pewne parametry. Spójne parametry i sposób modelowania obejmują te same stany w modelu, populację docelową, komparatory, długość cyklu oraz uwzględnienie spontanicznej remisji. Inaczej w modelu niniejszej analizy modelowana jest dyskontynuacja, a wybór czasu oceny odpowiedzi oraz koszty dostosowano do polskich warunków i projektu *Programu lekowego*. Oprócz kosztów specyficznych dla programu lekowego, dodatkowo uwzględniono również koszty leczenia wspomagającego. Koszty zdarzeń niepożądanych rozważano natomiast jedynie w analizie wrażliwości.

W kontekście jakości życia uwzględniono to samo badanie winietowe, z uwzględnieniem w analizie wrażliwości źródeł postulowanych przez NICE. Przy czym jakość życia populacji generalnej dostosowano do wartości opisującej wartość z polskiej populacji. Nie rozważano również jakości życia opiekunów (i perspektywy społecznej).

Wyniki opisywanego modelowania wskazują wartości zbliżone do przedstawionych w kompromisowym scenariuszu NICE i EAG, wskazując na opłacalność kosztową RIT.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* służącym jako źródło wnioskowania o skuteczności ritlecytynibu i bezpieczeństwa jego stosowania, jak już wspomniano w powyższych rozdziałach chorzy mogli stosować RIT lub PLC do 24. tyg. leczenia, a następnie przejść na aktywną terapię. Badanie

ALLEGRO 2b/3 uwzględniało możliwość stosowania terapii do 48 tyg. Dodatkowo również chorzy, którzy otrzymywali dawkę ritlecytyribu 50 mg (od początku badania *ALLEGRO 2b/3* oraz po przejściu z PLC) mogli zostać włączeni do długoterminowego badania *ALLEGRO-LT* pozwalającego na okres obserwacji do 96 tyg. leczenia. Wyniki badania długoterminowego *ALLEGRO-LT* przedstawione zostały w abstraktach konferencyjnych *King 2023b* oraz *Piliang 2024*. Wyniki te, zostały ze szczegółami opisane w *Analizie klinicznej*.

We wskazanych publikacjach pokazano, że większość chorych uzyskuje odpowiedź na leczenie w pierwszym roku terapii, a ci chorzy, którzy mieli odpowiedź $SALT \leq 20$ w 48. tyg. w zdecydowanej większości utrzymują ją w 96. tyg., tj. u 79,7% chorych ogółem [Piliang 2024].

Przyjęte założenie dotyczące modelowania, obejmujące uwzględnienie utrzymywania się efektu terapeutycznego ritlecytyribu z jednoczesnym przyjęciem dyskontynuacji leczenia na poziomie ok. 15% rocznie w dużej mierze korelują z wynikami badań długookresowych potwierdzając poprawność przeprowadzonego modelowania.

12. Ograniczenia

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy. W analizie wrażliwości uwzględniono również inne parametry, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Ze względu na zróżnicowanie komparatorów i wnioskowanie z uwzględnionych porównań (przedstawione ze szczegółami w *Analizie klinicznej*), w niniejszej analizie rozpatrywano dwie techniki analityczne, tj. dla porównania RIT z BSC uwzględniono analizę użyteczności-kosztów (CUA), natomiast dla porównania RIT z BAR technikę minimalizacji kosztów (CMA).

W przypadku komparatora jakim jest BSC, wnioskowana populacja obejmuje dzieci i młodzież w wieku 12-17 lat oraz dorosłych. Modelowanie przeprowadzono jednak dla całej grupy chorych, tj. dla populacji 12+. Wynika to z możliwości uproszczenia wnioskowania, jak również z braku danych wyodrębnionych dla chorych nastoletnich – takich chorych w badaniu *ALLEGRO 2b/3* było znacznie mniej i uwzględnianie odrębnych dla tej subpopulacji wyników wiązałoby się z bardzo dużymi ograniczeniami.

W modelowaniu dla porównania RIT vs. BSC wykorzystano rozkład stanów – ocenę wedle skali SALT na podstawie danych z badania *ALLEGRO 2b/3* [Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe]. Przyjęto, że zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego*, jak również *ChPL Litfulo®*, ocena odpowiedzi nastąpi po 6 miesiącach (w 24. tyg. leczenia).

W ramieniu BSC modelowania CUA wyniki z badania *ALLEGRO 2b/3* pozwalają jedynie na uwzględnienie wyników z 24. tyg., gdyż badanie zostało zaprojektowane w taki sposób, że po 24. tyg. następowała zamiana leczenia na aktywną terapię RIT. W modelowaniu założono więc, że odsetki z 24. tyg. będą wyznaczały prawdopodobieństwa zmiany stanów, a dodatkowo uwzględniono również, że wśród chorych w kolejnym rozpatrywanym cyklu (czyli 36. tyg.) nastąpi pogorszenie i przeniesienie do stanu SALT 50-100. Stanowi to pewne

ograniczenie. Mimo, że nie jest to założenie konserwatywne stanowi wiarygodne przybliżenie progresji choroby w przypadku braku jej leczenia. W analizie wrażliwości testowano jednak wariant alternatywny, w którym dalszy rozkład prawdopodobieństw BSC na rozpatrywane stany w modelu nie uwzględnia pogorszenia objawów choroby i bazuje na ocenie z 24 tyg. z ramienia PLC z badania *ALLEGRO 2b/3*.

W analizie podstawowej uwzględniony rozkład na stany i odsetki odpowiedzi (jako odpowiedź przyjęto kryterium osiągnięcia oceny co najmniej SALT 20, zgodnie z zapisami proponowanego PL) na podstawie danych z badania *ALLEGRO 2b/3* dla pełnej populacji FAS. W analizie wrażliwości testowano jednak zarówno alternatywne punkty oceny, tj. 36 i 48 tyg., jak i źródła danych uwzględniające chorych z wcześniejszym leczeniem systemowym oraz jedynie chorych dorosłych. Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na wyniki nie ma źródło oceny odpowiedzi a jej czas. Wybrano jednak punkt 24 tyg., który zgodny jest z zapisami PL.

W modelowaniu założono, że efekt terapeutyczny ritlecytyribu będzie utrzymywał się w czasie – chorzy pozostaną w określonym odsetkami z badania stanie do końca modelowania, chyba, że doznają dyskontynuacji leczenia lub zgonu. Stanowi to pewne ograniczenie, jednak wyniki badań długookresowych *ALLEGRO LT*, wskazują, że przynajmniej do 96. tyg. większość chorych utrzymuje uzyskaną odpowiedź, a ci, u których następuje nawrót choroby w modelowaniu, uwzględnieni są w ramach chorych dyskontynuujących leczenie. Założono również, że po dyskontynuacji leczenia nastąpi przejście do stanu o wyższej wartości SALT.

W modelowaniu założono, że chorzy mogą doświadczyć spontanicznej remisji. W ramieniu BSC zgodnie z określonymi odsetkami stanów, chorzy, którzy uzyskają ocenę SALT poniżej 10, pozostają w tym stanie przez cały okres modelowania (chyba, że nastąpi zgon). Dodatkowo, przyjęto, że chorzy w ramieniu RIT, po zakończeniu terapii mogą osiągnąć spontaniczną remisję, zgodnie z odsetkiem wskazywanym dla BSC. Przyjęte założenie, szczególnie w ramieniu RIT, stanowi pewne ograniczenie. Jednak widoczne polepszenie w ramieniu PLC badania sugeruje na możliwość występowania takiego zjawiska.

Pewne ograniczenie w odniesieniu do zapisów proponowanego Programu lekowego stanowi również brak modelowania przerwy w leczeniu. Brakuje jednak danych, które wiarygodnie pozwoliłyby na modelowanie skuteczności leczenia ritlecytyribem po takiej przerwie.

Uwzględnione w analizie podstawowej parametry jakości życia zostały zaczerpnięte z badania winietowego (pomiar w populacji generalnej) i obejmują metodę oceny QoL za pomocą metody

TTO. Nie jest to preferowana w pierwszej kolejności metoda oceny jakości życia, jednak uwzględniony w badaniu *ALLEGRO 2b/3* pomiar z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D nie pozwala w pełnym wymiarze na oddanie jakości życia chorych z analizowanym schorzeniem. W analizie podstawowej uwzględniono więc jakość życia z przeprowadzonego badania *Aggio 2024*, które przedstawia wartości jakości życia, które można przypisać wszystkim stanom w modelu. W analizie wrażliwości testowano jednak alternatywne scenariusze wykorzystujące pomiary EQ-5D według wartości odnalezionych w publikacjach z przeglądu do jakości życia. Wspomniane publikacje *Bewley 2022* oraz *Vañó-Galván 2023*, nie uwzględniają wszystkich stanów zdrowia z modelowania, w przybliżeniu i przy dodatkowych założeniach pozwalają jednak na pokazanie alternatywnego podejścia.

Dodatkowo, w analizie uwzględniono dostosowanie jakości życia do populacji generalnej, z wykorzystaniem danych z populacji polskiej na podstawie publikacji *Zrubka 2019*. Założono również, że po dyskontynuacji leczenia, wraz z przejściem do stanu o niższej wartości SALT niż w trakcie leczenia, spadek jakości życia nie nastąpi od razu. W analizie podstawowej przyjęto poziom różnicy spadku użyteczności między stanami równy 50%, co oznacza utrzymanie połowy korzyści zdrowotnych z wyższego stanu w kolejnym cyklu. Stanowi to pewne ograniczenie, dlatego w analizie wrażliwości testowano warianty alternatywne, tj. uwzględnienie utrzymywania się pełnej wartości użyteczności z wcześniejszego cyklu, jak i kompletne pominięcie efektu stopniowego obniżania użyteczności. Biorąc pod uwagę wyniki analizy, przyjęte założenie nie ogranicza jej jednak w sposób istotny.

W modelowaniu CMA uwzględniono porównanie ritlecyty nibu z barycyty nibem. W analogiczny sposób do CUA wybrano ten sam punkt oceny odpowiedzi (24. tydz.), przy czym nie modelowano rozkładu chorych na stany, gdyż ze względu na zbliżoną skuteczność ocenianych technologii, nie było konieczności szacowania zmian jakości życia. Wedle porównania pośredniego dla RIT vs. BAR przedstawionego w *Analizie klinicznej* dostępne dane pozwalają przede wszystkim na wnioskowanie o równorzędnej skuteczności na podstawie danych z 24 tyg. leczenia (co wynika z ograniczonej długości stosowania PLC w badaniu *ALLEGRO 2b/3*). Założono również, że wnioskowanie można ekstrapolować na 36. tydz. i tym samym w modelowaniu wykorzystać również odsetki dla wskazanego tygodnia w ramach analizy wrażliwości. Stanowi to pewne ograniczenie, jednak jest to jedynie wariant wykorzystywany w analizie wrażliwości.

Odsetki odpowiedzi również oparto na danych z badania *ALLEGRO 2b/3*, przy czym w analizie podstawowej uwzględniono wartości dla pełnej populacji FAS od 18 r.ż. W analizie wrażliwości

testowano jednak również wartości alternatywne (podobnie jak w CUA) w zależności od wyboru źródła (populacja *systemic*, populacja 12+, badania dla BAR – BRAVE AA-1 / BRAVE AA-2) oraz czasu oceny odpowiedzi (24. tydz.). Dodatkowo w CMA testowano również inne kryterium odpowiedzi, tj. redukcję o 50% ocenę SALT na podstawie badań dla BAR - BRAVE AA-1 / BRAVE AA-2.

W modelowaniu CMA również rozpatrywano utrzymywanie się efektu terapeutycznego (jednakowo dla obu ramion) aż do czasu dyskontynuacji lub zgonu. Dyskontynuację przyjęto na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* i założono (ze względu na zbliżoną skuteczność technologią) takie same odsetki dla BAR, jak dla technologii wnioskowanej. Stanowi to pewne ograniczenie jednak nie ma dokładnych danych wskazujących jak może wyglądać dyskontynuacja leczenia barycetynibem, zwłaszcza w przypadku dostępności w ramach RDTL, gdzie konieczne jest dodatkowe wnioskowanie o przedłużenie leczenia. W modelowaniu przyjęto jednak charakteryzujące się najmniejszym ograniczeniem założenie o jednakowych odsetka dyskontynuacji, a w analizie wrażliwości testowane skrajne odsetki dyskontynuacji dla obu terapii (wciąż przyjmując jednakowe wartości dla obu terapii).

W obu modelowaniach (CUA i CMA) przyjęto analogiczne parametry kliniczne na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* (wiek oraz rozkład płci) ze względu na brak dokładnych danych dla populacji polskiej. W modelowaniu CUA dodatkowo przyjęto odsetek dzieci i młodzieży na podstawie *Danych GUS*, wykorzystany w analizie kosztowej. W analizie wrażliwości testowano jednak skrajne wartości na podstawie badania klinicznego, jak również na podstawie *Danych GUS* dla polskiej populacji generalnej.

W analizie kosztów-żyteczności dla porównania RIT vs. BSC rozpatrywano jako różniące koszty leków, kwalifikacji do leczenia, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia wspomagającego oraz w analizie wrażliwości koszty zdarzeń niepożądanych. Założono, że koszty podania i przepisania leków będą nieróżniące, ze względu na podanie ustne RIT i brak leczenia farmakologicznego w ramieniu BSC. Koszty przepisania leków uwzględniono w ramach diagnostyki i monitorowania. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa.

W ramach kosztów leczenia wspomagającego uwzględniono, że chorzy będą stosować peruki. Założono jednak, że współfinansowane przez płatnika wyroby będą użytkowane przez pacjentów z umiarkowanym nasileniem objawów SALT, tj. powyżej SALT 20. Jest to założenie arbitralne, zatem brak tych kosztów był również testowany w analizie wrażliwości. Nie ma to jednak znaczącego wpływu na wyniki.

Koszty diagnostyki i monitorowania wyceniono z uwzględnieniem badań zawartych w projekcie *Programu lekowego*, założono też, że w programie będzie funkcjonował koszt kwalifikacji do leczenia (analogicznie jak funkcjonuje w programach lekowych, w ramach których dostępny jest barycytytib).

W analizie minimalizacji kosztów, jako jedyny koszt nieróżniący w analizie podstawowej wyróżniono koszty leków. Ze względu na brak dokładnych informacji o monitorowaniu leczenia BAR dostępnego w ramach RDTL (poza RDTL barycytytib dostępny jest w ramach dwóch programów lekowych B.33 oraz B.124 o zróżnicowanych kosztach ryczałtowych), przyjęto, że koszty diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do leczenia będą nieróżniące. Stanowi to pewne ograniczenie, dlatego w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną wycenę biorąc pod uwagę zapisy PL B.33, PL B.124 oraz *ChPL Olumiant*®. Wyniki wskazują jednak, że ograniczenie to, nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

W analizie CMA uwzględniono podstawowe dawkowanie BAR – 4 mg na podstawie *ChPL Olumiant*®, a koszty barycytytibu oparto na danych refundacyjnych ze *Sprawozdania NFZ 2023* dla finansowania BAR w ramach PL B.33 oraz B.124. W analizie wrażliwości uwzględniono również kosztu barycytytibu na podstawie *Obwieszczenia MZ*.

Zarówno dla RIT, jak i BAR przyjęto parametr *compliance* na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* uwzględniający niepełne zużycie względem zalecanego dawkowania [Dane od Wnioskodawcy - Ritlecitinib CEM Report Feb 2023].

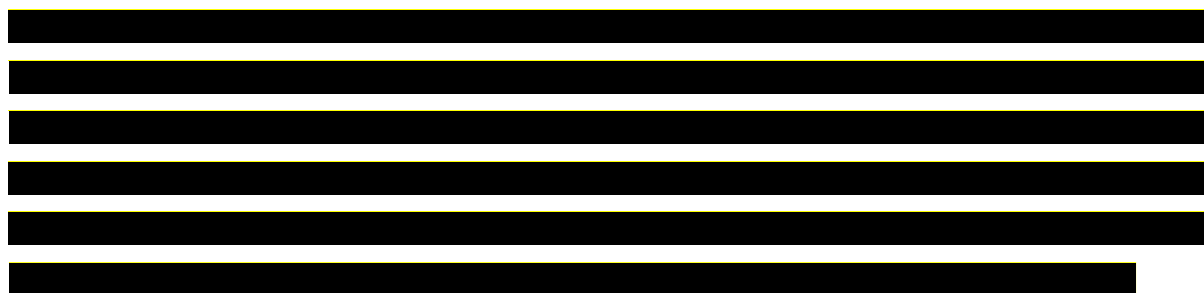
13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie dokonano oceny opłacalności stosowania leku Litfulo® względem BSC oraz BAR w leczeniu chorych z łysieniem plackowatym o nasileniu ciężkim u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej. Dla porównania RIT vs. BSC dla pełnej populacji chorych wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Natomiast w przypadku porównania RIT vs. BAR w populacji dorosłych chorych wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych dla porównania RIT vs. BSC wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Dla modelowania kosztów terapii w porównaniu ritlecytyribu z barycetynybem wykorzystano model stworzony de novo. Jako technikę wybrano analizę minimalizacji kosztów, biorąc pod uwagę wnioskowanie z *Analizy klinicznej* o zbliżonej skuteczności porównywanych technologii w populacji dorosłych chorych.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie danych refundacyjnych ze *Sprawozdania NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.



W przeprowadzonej analizie wykazano, że zarówno bez uwzględnienia RSS, jak i przy uwzględnieniu proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo w porównaniu z BSC zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywie wspólnej.

Finansowanie ritlecytyribu u chorych przyczyni się jednak do polepszenia sytuacji chorych z łysieniem plackowatym, wpływając na jakość życia chorych, poprzez zapewnienie im dostępu do skutecznej terapii. Może również wpłynąć na zwiększenie świadomości problemu choroby oraz zmniejszenie wykluczenia chorych, czy ich stygmatyzacji, zmniejszając również koszty pośrednie związane z chorobą.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Litfulo® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej (w tym jedynej zarejestrowanej, aktywnej terapii dla dzieci i młodzieży) i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie łysienia plackowatego i poprawę jakości życia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy nie mieli żadnej opcji leczenia dzieci i młodzieży, a u niektórych dorosłych mogli stosować leczenie z wykorzystaniem barycytyribu, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem leku Litfulo®.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 1 publikację: *NICE TA958*. Szczegóły dotyczące analiz w odnalezionych publikacjach zostały przedstawione w rozdziale 11.2.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modeli oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na łysienie plackowate;

- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"Quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	73 184
#2	Alopecia Areata	6 172
#3	(alopecia or bald* or hairless* or hair loss* or 'loss of hair') and (areata or areate or totalis or universalis or ophiasis or circumscripta or circumscribed or Jonston or circular or patch*)).	8 344
#4	#2 or #3	8 344
#5	#1 AND #4	27

Data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2024

Zakładamy wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

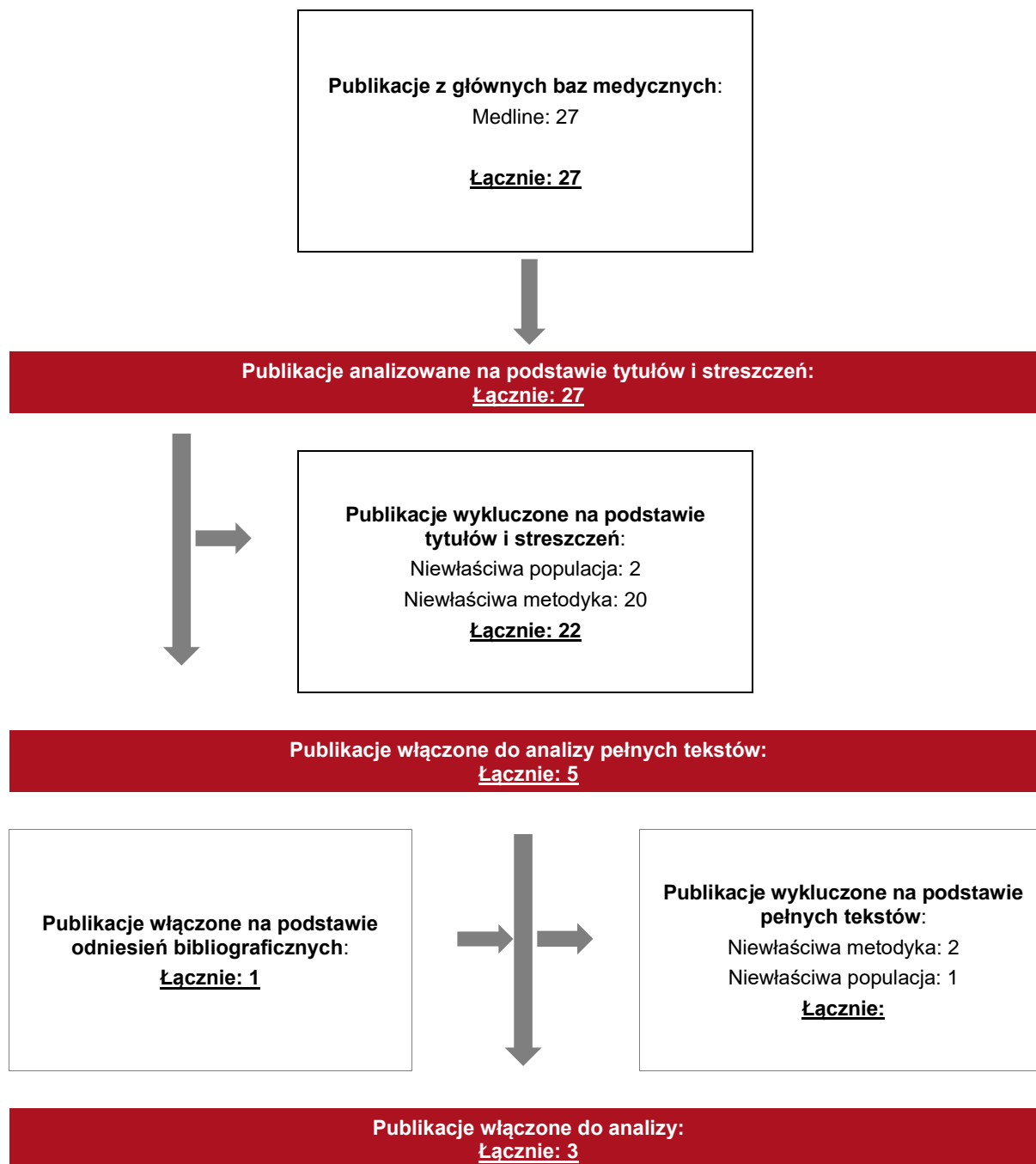
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, jeżeli odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, nie budzący wątpliwości od względem metodologicznym i aktualny (do 5 lat), można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W toku prac nad przeglądem wyszukano publikacje *nazwa publikacji*, która spełnia zadane kryteria.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 27 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 27 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Aggio 2024*, *Bewley 2022* oraz *Vañó-Galván 2023*.

W publikacji *Aggio 2024* opisano przeprowadzone badanie winietowe dotyczące jakości życia chorych na łysienie plackowate. Na podstawie danych z ustandaryzowanych pomiarów wyników (PRO, ang. *patient reported outcome*) zgłaszanych przez pacjentów, przeglądu literatury i wywiadów jakościowych utworzono winiety zawierające opisy stanów zdrowia, określone przez stopień nasilenia łysienia w skali SALT, tj. wynik SALT 0-10, 11-20, 21-49, 50-100 oraz 50-100 + wypadanie brwi i rzęs. Tak przygotowane winiety wykorzystano w wywiadach z wybranymi, reprezentatywnymi (pod kątem wieku, płci i etniczności), dorosłymi przedstawicielami brytyjskiej populacji generalnej. Dodatkowo uwzględniono również winiety dotyczące oceny jakości życia opiekunów (chorych w dowolnym stanie zdrowia). Łącznie 120 ankietowanych (średni wiek 41,1 lat, płeć żeńska 50%) wypełniło winiety dotyczące wszystkich badanych stanów zdrowia, charakterystycznych dla AA. Wyniki analizy jakości życia dla uwzględnionych stanów przeprowadzone zostały metodą handlowania czasem – TTO (ang. *time trade off*) oraz ocenione na skali wizualnej VAS (ang. *visual analogue scale*). Uzyskano również 57 odpowiedzi do winiet dotyczących jakości życia opiekunów osób chorych na łysienie plackowate. Wartości jakości życia chorych przedstawiono w podsumowaniu.

W publikacji *Vañó-Galván 2023* zbadano wpływ nasilenia się choroby na jakość życia chorych na łysienie plackowate. Dane jednostkowe zebrano w ramach retrospektywnego,

przekrojowego badania Adelphi Real World AA DiseaseSpecific Programme™, przeprowadzonego we współpracy z dermatologami z pięciu krajów europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania). Badani zostali przypisani do jednej z 3 kategorii dotyczącej stanu nasilenia łysienia plackowatego, tj. „łagodny”, „umiarkowany” i „ciężki” a następnie poproszeni o wypełnienie kwestionariuszy, m.in. EQ-5D-5L, w celu ewaluacji jakości ich życia. Zestaw kwestionariuszy zebrano od 561 chorych z różnym stopniem nasilenia się choroby - 17,5% stanowił stan łagodny, 49,2% stan umiarkowany oraz 33,3% stan ciężki. W 78,5% przypadków stwierdzono zgodność pomiędzy stopniem nasilenia AA ocenianym przez pacjenta i przez lekarza. Wyniki analizy jakości życia chorych przedstawiono w podsumowaniu.

Publikacja *Bewley 2022* zawiera wyniki tego samego badania, które opisano w publikacji *Vañó-Galván 2023*. Ze względu na wcześniejszą datę publikacji, wyniki analizy *Bewley 2022* dotyczą 532 badanych chorych. Obliczone średnie wyniki jakości życia EQ-5D i EQ-5D VAS są podobne w obu publikacjach.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz / metoda	Stan zdrowia	Wartość użyteczności		Liczba chorych
			Średnia	SD	
Aggio 2024	TTO	SALT 0-10	0,919	0,119	120*
		SALT 11-20	0,853	0,227	
		SALT 21-49	0,703	0,312	
		SALT 50-100	0,554	0,468	
		SALT 50-100 + wypadanie brwi i rzęs	0,502	0,469	
	VAS	SALT 0-10	77,6	13,6	120*
		SALT 11-20	65,8	16,0	
		SALT 21-49	53,4	17,4	
		SALT 50-100	44,8	19,7	
		SALT 50-100 + wypadanie brwi i rzęs	39,1	20,0	
Vaño-Galván 2023	EQ-5D	łagodny	0,89	0,11	97
		umiarkowany	0,85	0,14	275
		ciężki	0,77	0,19	184

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz / metoda	Stan zdrowia	Wartość użyteczności		Liczba chorych
			Średnia	SD	
Bewley 2022	EQ-5D VAS	łagodny	82,0	13,6	97
		umiarkowany	74,2	15,1	274
		ciężki	67,3	20,6	185
	EQ-5D	łagodny	0,90	0,10	91
		umiarkowany	0,85	0,14	267
		ciężki	0,78	0,17	174
	EQ-5D VAS	łagodny	82,2	13,4	91
		umiarkowany	74,3	14,9	267
		ciężki	68,0	19,7	174

*ocena przeprowadzana w reprezentatywnej próbie przedstawicieli populacji generalnej

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na ciężkie łysienie plackowate;
- **interwencja:** ritlecytynib;
- **komparatory:** BSC, barycytynib;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 805 429	125 435
#2	Ritlecitinib OR Litfulo	63	57
#3	#1 AND #2	1	1

Data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2024

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Litfulo	2

Data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatorów.

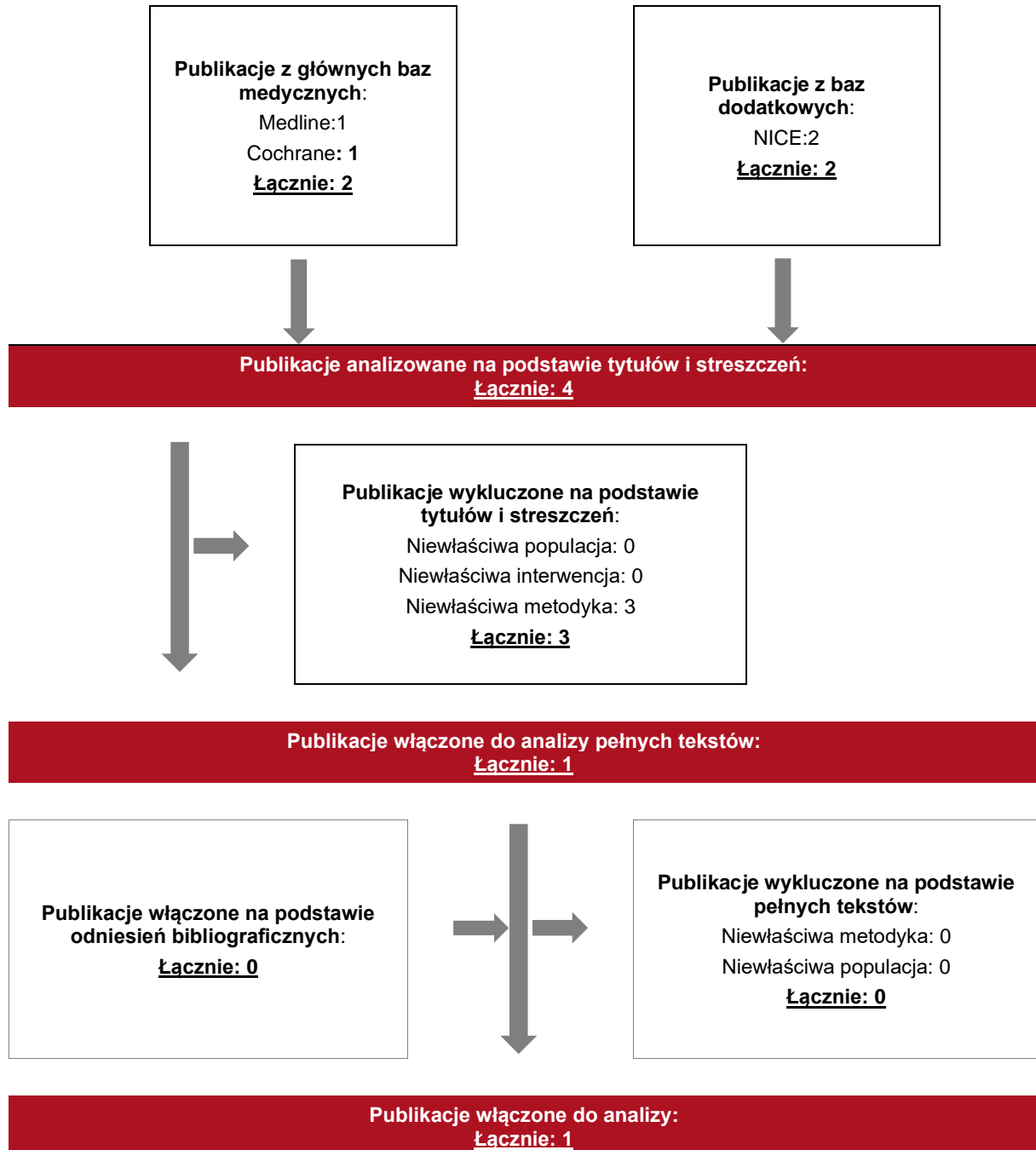
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 1 publikację;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono publikację *NICE TA958*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej

15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** populacja generalna w Polsce;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przykładowo badania, w których dokonano oceny jakości życia wynikającej z konkretnej choroby;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacji w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 51.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	104 480
#2	Poland or Polish	456 043
#3	general population	658 779
#4	#1 AND #2 AND #3	103

Ostatnie wyszukiwanie: 02.04.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości populacji generalnej.

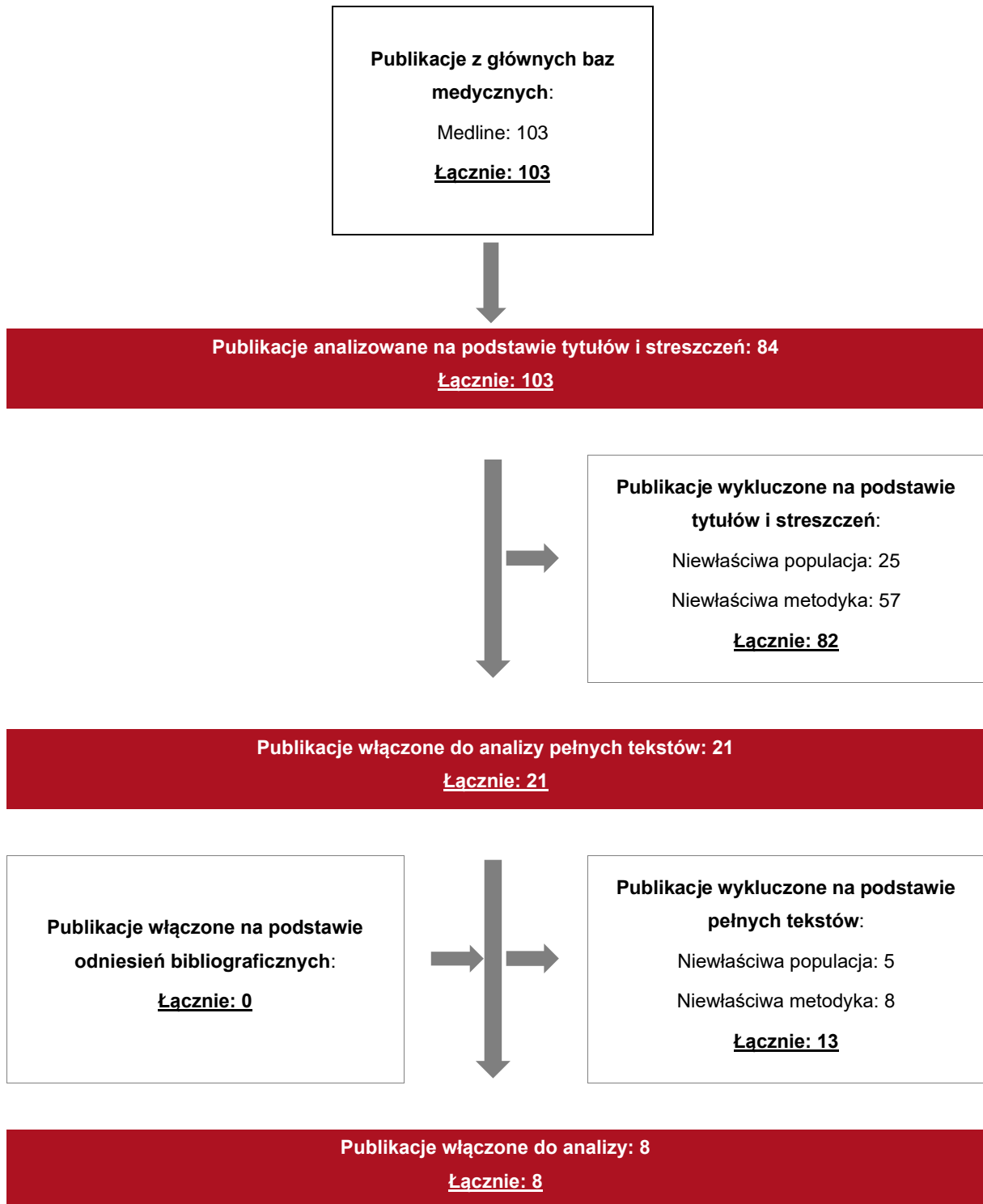
15.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 9.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 84 publikacje w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- *Golicki 2010*;
- *Golicki 2015a*;
- *Golicki 2015b*,
- *Golicki 2017*;
- *Zrubka 2019*;
- *Młyńczak 2021*;
- *Golicki 2021*;
- *Jankowska 2021*.

15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Golicki 2010* zostało opisane badanie przeprowadzone w 2008 roku na małej grupie populacji w Polsce, aby ocenić jakość życia w zależności od grupy wiekowej dla populacji ogólnej w kraju. W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L.

Tabela 52.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2010*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
<i>Golicki 2010</i>	EQ-5D-3L	18-24	0,941	317 (167 kobiet i 150 mężczyzn)	14,6%
		25-34	0,939		22,4%
		35-44	0,929		17,9%
		45-54	0,900		19,5%
		55-64	0,894		16,7%
		65-74	0,798		8,9%

Celem badania *Golicki 2015a* było opracowanie norm populacyjnych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 941 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, typu i wielkości miejsca zamieszkania, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 53.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015a*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015a</i>	EQ-5D-3L	18-24	0,968	±0,003	456
		25-34	0,962	±0,003	613
		35-44	0,943	±0,003	647
		45-54	0,903	±0,006	610
		55-64	0,861	±0,006	794
		65-74	0,815	±0,009	523
		75≥	0,730	±0,014	298

Celem badania *Golicki 2015b* było porównanie jakości życia polskich pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz dobranej próby z populacji ogólnej w Polsce. W badaniu wzięło udział 274 chorych na cukrzycę typu drugiego oraz 214 osób reprezentujących populację ogólną. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L określono średnie wartości jakości życia oddzielnie dla obu grup.

Tabela 54.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015b*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015b</i>	EQ-5D-3L	32-44	0,935	214
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	
		65≥	0,798	

W badaniu *Golicki 2017* opracowanie normy populacyjnej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 963 respondentów w

wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 55.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2017</i>	EQ-5D-5L	18-24	0,963	±0,003	456
		25-34	0,953	±0,003	617
		35-44	0,938	±0,003	654
		45-54	0,898	±0,006	612
		55-64	0,856	±0,005	797
		65-74	0,813	±0,008	525
		75≥	0,723	±0,011	302

W badaniu *Zrubka 2019* wykorzystane zostały dane dotyczące jakości życia dla Węgier, Polski oraz Słowenii. Dane dla Polski zaczerpnięte zostały z publikacji *Golicki 2015*. Ze względu na znaczny wpływ edukacji na kształtowanie się wartości EQ-5D-3L konieczna była kalibracja próby pod względem poziomu edukacji, płci oraz wieku. Ze względu na różnice pomiędzy krajami w zakresie wpływu tych czynników na wynik EQ-5D-3L, w publikacji założono jeden wspólny współczynnik kalibrujący dla 11 krajów środkowej i centralnej Europy. Na tej podstawie oszacowano wartości jakości życia dla ogólnej populacji Polski zależne od wieku oraz płci.

Tabela 56.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Zrubka 2019*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
<i>Zrubka 2019</i>	TTO	18-24	0,950	0,953	3 941 (2 095 kobiet i 1 846 mężczyzn)
		25-34	0,940	0,950	
		35-44	0,927	0,924	
		45-54	0,876	0,891	
		55-64	0,855	0,858	
		65-74	0,805	0,843	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
		75≥	0,731	0,781	

W badaniu *Młyńczak 2021* porównano własności psychometrycznych kwestionariusza EQ-5D-5L z wersją EQ-5D-3L i EQ-VAS na podstawie badania przeprowadzonego na próbie reprezentującej ogólną populację Polski. W tym celu między innymi wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Od marca do czerwca 2014 roku przebadano 3 978 osób w wieku od 18 do 87 lat.

Tabela 57.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Młyńczak 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Młyńczak 2021</i>	EQ-5D-3L	18-29	0,967	765
		30-39	0,952	642
		40-49	0,931	611
		50-59	0,881	701
		60-60	0,836	758
		70≥	0,761	501
	EQ-5D-5L	18-29	0,981	765
		30-39	0,971	642
		40-49	0,938	611
		50-59	0,899	701
		60-60	0,869	758
		70≥	0,832	501

W badaniu *Golicki 2021* zaktualizowano normy z 2017 r. dla wskaźnika EQ-5D-5L dla ogólnej populacji Polski. Posłużono się metodami bezpośrednimi takimi jak badaniem wyboru warunkowego (DCE, ang. *discrete choice experiment*), lub metody handlowania czasem TTO (ang. *time trade-off*) a także wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Normy populacyjne oszacowano na podstawie danych od 3 963 respondentów z przedziałem wiekowym 18-87 lat.

Tabela 58.
Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Wszyscy respondenci	18-24	0,983	456
			25-34	0,975	617
			35-44	0,967	654
			45-54	0,935	612
			55-64	0,900	797
			65-74	0,860	525
			75≥	0,760	302
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Mężczyźni	18-24	0,985	238
			25-34	0,978	311
			35-44	0,969	302
			45-54	0,947	295
			55-64	0,890	379
			65-74	0,880	228
			75≥	0,780	100
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Kobiety	18-24	0,981	218
			25-34	0,973	306
			35-44	0,966	352
			45-54	0,924	317
			55-64	0,908	418
			65-74	0,845	297
			75≥	0,749	202

W publikacji *Jankowska 2021* przedstawiono wyniki jakości życia wśród chorych na cukrzycę w Polsce w porównaniu z ogólną populacją Polski, za pomocą kwestionariusza EQ-5L. Spośród 2 973 zgłoszonych osób, 255 to osoby z cukrzycą. Zatem wyniki jakości życia populacji generalnej oszacowano dla 2 715 respondentów. Tabela 59 przedstawia dokładne wyniki z podziałem na grupy wieku.

Tabela 59.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Jankowska 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Jankowska 2021</i>	EQ-5D-5L	18-49	0,971	0,967-0,975	2 718
		50-64	0,915	0,905-0,925	
		65≥	0,822	0,825-0,858	

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

Tabela 60.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotodkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.2
5.2.	dotodkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.2
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.1

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	20
Tabela 2. Rozkład chorych w pierwszych cyklach modelu (aktywnego leczenia) w ramieniu RIT z badania <i>ALLEGRO 2b/3</i>	25
Tabela 3. Rozkład chorych w pierwszych cyklach modelu w ramieniu BSC z badania <i>ALLEGRO 2b/3</i>	26
Tabela 4. Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych (PLN)	28
Tabela 5. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	29
Tabela 6. Parametry związane ze skutecznością analizowanej technologii, przyjęte jako prawdopodobieństwa przejść w modelu CMA.....	35
Tabela 7. Uwzględnione prawdopodobieństwa dyskontynuacji.....	36
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	38
Tabela 9. Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach dodatkowej farmakoterapii (wariant analizy wrażliwości).....	41
Tabela 10. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	42
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa leku Litfulo® (PLN)	43
Tabela 12. Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach dodatkowej farmakoterapii (wariant analizy wrażliwości).....	44
Tabela 13. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	45
Tabela 14. Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.....	45
Tabela 15. Koszty diagnostyki w ramach kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	46
Tabela 16. Koszty monitorowania w programie lekowym (PLN)	47

Tabela 17. Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym rozpatrywane w niniejszej analizie.....	48
Tabela 18. Koszty diagnostyki do leczenia barycetytibem (analiza wrażliwości) (PLN).....	49
Tabela 19. Koszty monitorowania leczenia barycetytibem (PLN).....	50
Tabela 20. Zużycie zasobów i koszty w podziale na stan zdrowia w cyklu.....	51
Tabela 21. Uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia wspomagającego.....	52
Tabela 22. Koszty zdarzeń niepożądanych (PLN).....	53
Tabela 23. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	54
Tabela 24. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego.....	60
Tabela 25. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	60
Tabela 26. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego.....	61
Tabela 27. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej.....	61
Tabela 28. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	61
Tabela 29. Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.....	62
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	64
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	65

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	67
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	68
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	70
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	71
Tabela 36. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	73
Tabela 37. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	75
Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	77
Tabela 39. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	79
Tabela 40. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	80

Tabela 41. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs. BAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	82
Tabela 42. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	83
Tabela 43. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	84
Tabela 44. Wyniki walidacji wewnętrznej CUA	90
Tabela 45. Wyniki walidacji wewnętrznej CMA	90
Tabela 46. Wyniki analizy użyteczności-kosztów przedstawione w <i>NICE TA958</i>	92
Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	104
Tabela 48. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	108
Tabela 49. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	110
Tabela 50. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	110
Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej.....	114
Tabela 52. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2010</i>	117
Tabela 53. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015a</i>	118

Tabela 54. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015b</i>	118
Tabela 55. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2017</i>	119
Tabela 56. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Zrubka 2019</i>	119
Tabela 57. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Młyńczak 2021</i>	120
Tabela 58. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2021</i>	121
Tabela 59. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Jankowska 2021</i>	122
Tabela 60. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	123

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu dla pierwszych 3 cyklach terapii	22
Rysunek 2. Struktura modelu po 3. cyklu terapii	23
Rysunek 3. Struktura modelu CMA uwzględnionego w analizie ekonomicznej	33
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS	85
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS	87
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem BSC – wariant bez RSS	88
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	106
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	112
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)	116

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Aggio 2024	Aggio D., Dixon C., Law E.H. i in., <i>Estimation of health utility values for alopecia areata</i> . Qual Life Res. 2024 Mar 29
Analiza kliniczna	Litfulo® (ritlecyty nib) w leczeniu łysienia plackowatego. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2024
Analiza problem decyzyjnego	Litfulo® (ritlecyty nib) w leczeniu łysienia plackowatego <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2024
Analiza wpływu na budżet	Litfulo® (ritlecyty nib) w leczeniu łysienia plackowatego <i>Analiza wpływu na budżet</i> , MAHTA 2024
Bewley 2022	Bewley A., Vañó Galván S., Johansson E. i in., <i>PCR200 Measuring the Burden of Alopecia Areata With the European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D): Results From a Real-World Survey in 5 European Countries</i> . Value in Health. 2022 Dec; 25(12):428-429
ChPL Litfulo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Litfulo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.03.2024 r.)
ChPL Olumiant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Dane GUS	Tablice trwania życia - https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/a Rocznik demograficzny - https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz warunków umowy podziału ryzyka
Dane od Wnioskodawcy – dane jednostkowe	Dane jednostkowe z badania <i>ALLEGRO 2b/3</i> uwzględnione w modelu globalnym <i>Cost-Effectiveness Model for Ritlecitinib in the Treatment of Alopecia Areata</i>
Dane od Wnioskodawcy - Ritlecitinib CEM Report Feb 2023	<i>Cost-Effectiveness Model for Ritlecitinib in the Treatment of Alopecia Areata. Final Report. Final Modelling Report</i> . Pfizer, 2023
Dane refundacyjne	Komunikaty o refundacji aptecznej za okres styczeń-wrzesień 2024; Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01-06.2024 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Golicki 2010	Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., <i>Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study</i> , Pol Arch Med Wewn. 2010, 120(7-8):276-81.
Golicki 2015a	Golicki D., Niewada M., <i>General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland</i> , Pol Arch Med Wewn. 2015, 125(1-2):18-26,

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Golicki 2015b	Golicki D., Dudzińska M. Zwolak A. i in., <i>Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire</i> , Adv Clin Exp Med 2015, 24(1):139-46
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., <i>EQ-5D-5L Polish population Norms</i> , Arch Med Sci 2017, 13(1):191-200
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> , Pol Arch Intern Med, 2021, 131(5):484-486
Informator o umowach NFZ	Strona internetowa, Informator u umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01 (data dostępu: 15.04.2024)
Jankowska 2021	Jankowska A., Golicki D., <i>EQ-5D-5L-based quality of life Normative data for patients with self-reported diabetes in Poland</i> , PLoS One, 2021, 16(9):e0257998
King 2023	King B., Zhang X., Harcha WG. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. Lancet. 2023; 6;401(10387):1518-1529
King 2023b	King B., Mirmirani P., Lo Sicco K. i in. Patterns of clinical response in patients with alopecia areata (AA) treated with ritlecitinib in the ALLEGRO phase 2b/3 and ongoing, phase 3, ALLEGRO-LT studies. Journal of Investigative Dermatology. 2023; 143 (11):S344
Komunikat MZ	Komunikat dla podmiotów leczniczych, posiadających na stanach magazynowych produkty lecznicze, pozyskane z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych w celu leczenia pacjentów z COVID-19, PLD.054.390.2023.9.KW, 27.11.2023 r.
Młyńczak 2021	Młyńczak K., Golicki D., <i>Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland</i> , Qual Life Res, 2021, 30(3):817-829
NICE TA958	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over, Technology appraisal guidance [TA958]</i> , 2024
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Piliang 2024_ab	Piliang M., Soung J., Brett King B. i in., Long-Term Efficacy of Ritlecitinib up to Month 24 From the ALLEGRO Phase 2b/3 and Long-Term Phase 3 Clinical Studies in Alopecia Areata, Presented at the Winter Clinical Dermatology Conference - Hawaii® 2024
Program lekowy B.124	Program lekowy „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry” regulowany załącznikiem B.124 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy B.33	Program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, regulowany załącznikiem B.33 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r.
PTD 2023	Rakowska A., Rudnicka L., Olszewska M. i in. Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. Diagnosis and severity assessment. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> 2023, 110(2), 89-100.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sprawozdanie NFZ 2024	Załącznik IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 24.01.2024)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
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
Vaño-Galván 2023	Vaño-Galván S., Blume-Peytavi U., Farrant P. i in., <i>Physician- and Patient-Reported Severity and Quality of Life Impact of Alopecia Areata: Results from a Real-World Survey in Five European Countries</i> . <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2023 Dec;13(12):3121-3135
Wykaz leków refundowanych / Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r.
Wykaz wyrobów medycznych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie opieka ambulatoryjna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie programu lekowe	Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe