



IGNORANTIA NOCET

Vyjuvek[®] (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka

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:
Swixx Biopharma sp. z o.o.

Warszawa, 07.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@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

Dokument przygotowany w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OTLI.4131.3.2026 z dnia 28 lipca 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16.01.2026 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊗ Walidacja konwergencji

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	18
4. Technika analityczna.....	19
5. Modelowanie	20
5.1. Struktura modelu	20
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	24
5.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami ciężkości choroby.....	24
5.2.2. Dyskontynuacja B-VEC	35
5.2.3. Śmiertelność	36
5.2.4. Przebiegi Markowa.....	39
5.3. Charakterystyka populacji	42
5.4. Objawy kliniczne DEB	45
5.5. Jakość życia w modelu.....	47
5.5.1. Jakość życia opiekunów rodzinnych.....	52
5.6. Horyzont czasowy w modelu	53
5.7. Dyskontowanie.....	55
6. Analiza kosztów.....	56

6.1. Koszt leku Vyjuvek®	58
6.1.1. Dawkowanie leków	58
6.1.2. Cena leku Vyjuvek®	65
6.1.3. Koszt leku Vyjuvek®	65
6.2. Koszty przepisania i podania leku	66
6.3. Koszty leków wspomagających	68
6.4. Koszty leczenia objawów klinicznych	71
6.5. Koszty monitorowania	77
6.5.1. Koszty monitorowania terapii BSC	77
6.5.2. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	78
6.5.3. Koszty monitorowania w programie lekowym	79
6.6. Koszty opatrywania ran	80
6.6.1. Koszty opatrunków	80
6.6.2. Koszty opieki formalnej	92
6.7. Podsumowanie kosztów różniących	93
7. Założenia i dane wejściowe	95
8. Wyniki analizy	111
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	111
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	114
9.1. Analiza wartości skrajnych	114
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	130

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	136
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	136
11. Walidacja modelu	139
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	139
11.2. Walidacja konwergencji.....	140
11.3. Walidacja zewnętrzna	144
12. Ograniczenia.....	147
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	152
14. Dyskusja	155
15. Załączniki	158
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	158
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	158
15.1.2. Strategia wyszukiwania	158
15.1.3. Selekcja badań.....	159
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	160
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	161
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	166
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	166
15.2.2. Strategia wyszukiwania	167
15.2.3. Selekcja badań.....	168

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	169
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	170
15.3. Model symulacyjny	171
15.3.1. Algorytm modelu symulacyjnego	171
15.3.2. Symulacja kohorty BSC.....	175
15.3.3. Symulacja kohorty B-VEC	178
15.3.4. Wyniki modelu symulacyjnego	181
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	182
16. Spis tabel	185
17. Spis rysunków	191
18. Bibliografia.....	193

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
B-VEC	beremagene geperpavec
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – całkowita powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
COL7	ang. <i>collagen type VII</i> – kolagen typu VII
COL7A1	ang. <i>collagen type VII alpha 1</i> – gen łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DDEB	ang. <i>dominant dystrophic epidermolysis bullosa</i> - postać dystroficzna, dominująca pęcherzowego oddzielania się naskórka
DEB	ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> - postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia)
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EB	ang. <i>epidermolysis bullosa</i> - pęcherzowe oddzielanie się naskórka
EBDASI	ang. <i>Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index</i> - aktywność pęcherzowego oddzielania się naskórka i wskaźnik bliznowacenia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
GEM-1	ang. <i>Gene Expression Modulation study 1</i> – badanie kliniczne fazy 1 terapii B-VEC
GEM 1/2	ang. <i>Gene Expression Modulation study 1/2</i> – badanie kliniczne fazy 1/2 terapii B-VEC
GEM-3	ang. <i>Gene Expression Modulation study 3</i> – badanie kliniczne fazy 3 terapii B-VEC
GLM	ang. <i>general linear model</i> - ogólny model liniowy

Skrót	Rozwinięcie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HST	ang. <i>Highly Specialised Technology</i> – technologia wysoce wyspecjalizowana
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
iscorEB	ang. <i>Instrument for Scoring Clinical Outcomes of epidermolysis bullosa</i> - Instrument punktacji wyników klinicznych w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja według zamiaru leczenia
JEB	ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i> - postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
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
OLE	ang. <i>open-label extension</i> – otwarta faza przedłużona badania klinicznego
OLS	ang. <i>ordinary least squares</i> – metoda najmniejszych kwadratów
PFU	ang. <i>plaque-forming unit</i> – jednostka tworząca łysinkę
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PP	ang. <i>per-protocol (population)</i> – populacja badanych, którym podano interwencję medyczną, którzy ukończyli badanie bez większych odstępstw od protokołu
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QoLEB	ang. <i>Quality of Life in Epidermolysis Bullosa</i> - jakość życia w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój

Skrót	Rozwinięcie
RDEB	ang. <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> - postać dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka
RDEB-NS	ang. <i>non-severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> – dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka, odmiana inna niż ciężka
RDEB-S	ang. <i>severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> – dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka, odmiana ciężka
SCC	ang. <i>squamous cell cancer</i> - rak kolczystokomórkowy
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
TCA	ang. <i>tricyclic antidepressants</i> - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – kompromis czasowy
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna analogowa skala
USD	ang. <i>United States dollar</i> – dolar amerykański
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Vyjuvek® (beremagene geperpavec, B-VEC) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana skuteczna terapia leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Vyjuvek®. Tradycyjne metody leczenia pęcherzowego oddzielania się naskórka koncentrują się wyłącznie na łagodzeniu objawów i ochronie bariery skórnej poprzez miejscowe opatrywanie ran i unikanie urazów. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy opatrunków oraz pomocniczych wyrobów medycznych stosowanych przy opatrywaniu ran nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to nie zmniejsza w istotnym stopniu całkowitej powierzchni ciała pokrytej ranami, nie spowalnia dynamiki otwierania się ran nawracających, nie powoduje zmniejszenia częstości potrzeby zmieniania opatrunków ani nie poprawia jakości życia chorych. Stosowanie B-VEC przyspiesza zamykanie ran chorego, ogranicza tempo otwierania się ran nawracających, co w rezultacie powoduje długoterminowo utrzymujące się całkowite zamknięcie się ran chorego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

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.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, beremagene geperpavec dodany do terapii najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) porównano z komparatorem wskazanym w

Analizie problemu decyzyjnego, tj. terapią samym BSC, obejmującym m.in. opatrunki antyadhezyjne oraz miejscowe preparaty przeciwbakteryjne.

Do oceny opłacalności stosowania B-VEC 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 następujących badań klinicznych: badania I i II fazy GEM-1/2, badania III fazy GEM-3 oraz przedłużonego badania OLE (*Dane od Wnioskodawcy, Guide 2022, Marinkovich 2025*), przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszt leku, koszty podania leku, koszty leków wspomagających, koszty leczenia objawów klinicznych, koszty monitorowania oraz koszty opatrywania ran.

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

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

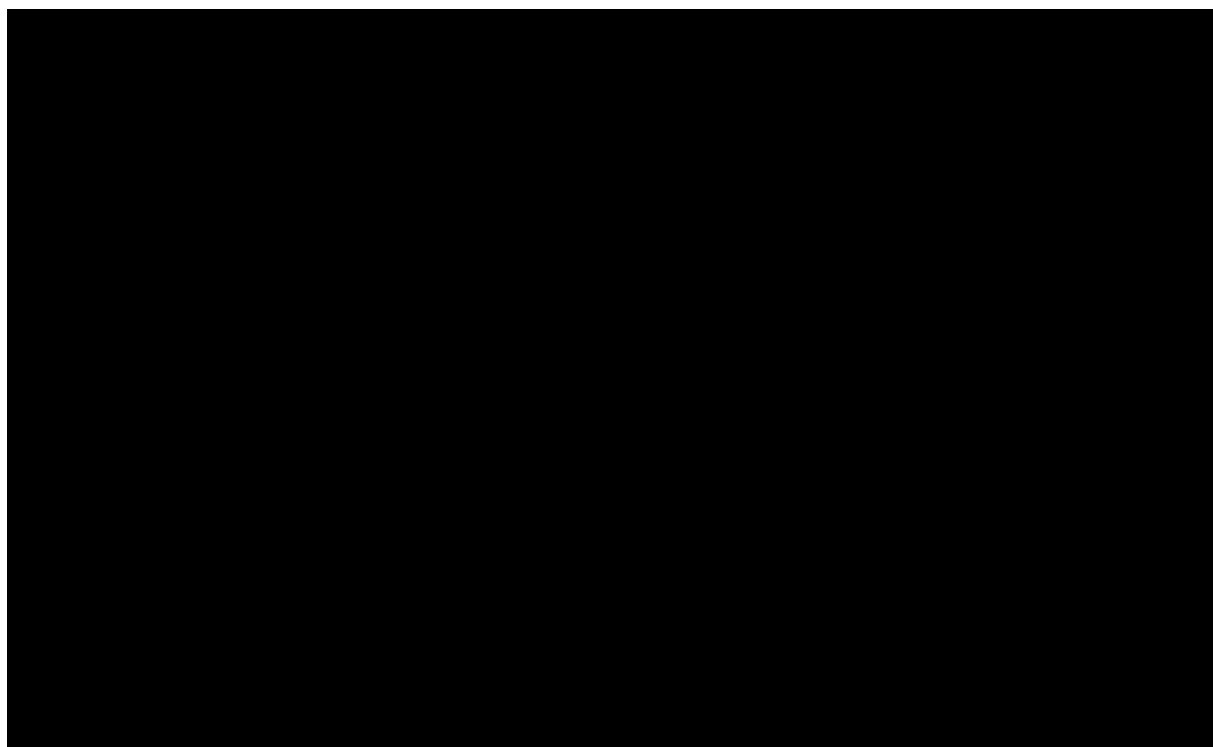
WYNIKI

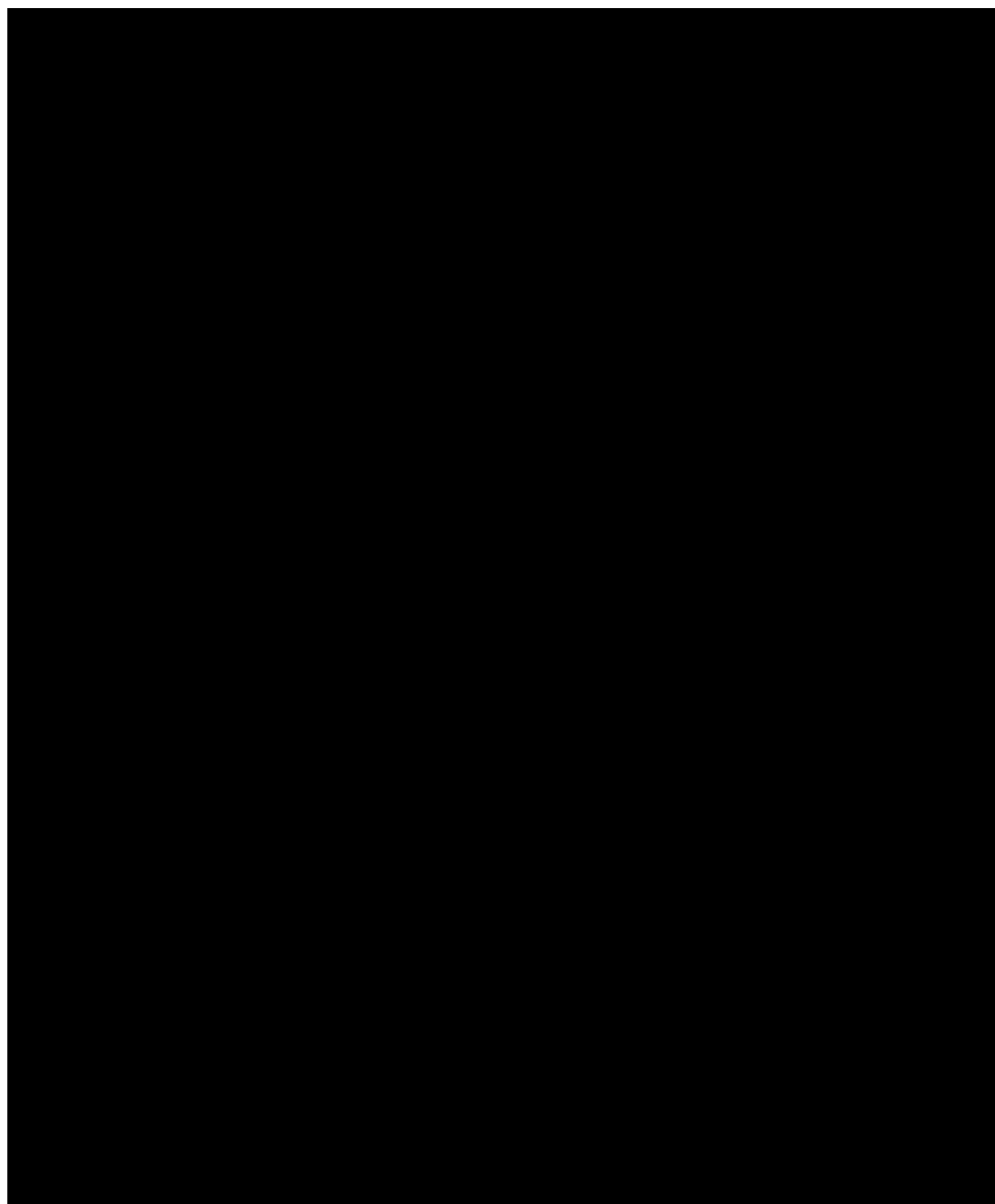
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla beremagene geperpavec vs najlepsze leczenie wspomagające

Kategoria wynikowa	B-VEC+BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej			

Kategoria wynikowa	B-VEC+BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Całkowita wartość QALY w perspektywie społecznej			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej/społecznej			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych			
ICUR w perspektywie płatnika publicznego	351 675,34		
ICUR w perspektywie wspólnej	349 923,79		
ICUR w perspektywie społecznej	250 579,08		
Progowa cena zbytu netto leku Vyjuvek® (PLN)			
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego			
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego w perspektywie wspólnej			
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego w perspektywie społecznej			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania B-VEC z BSC mają następujące parametry / scenariusze:





Zmiana któregośkolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na zmianę współczynnika ICUR w stopniu mniejszym niż 10%.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej w perspektywie płatnika publicznego wynosi [REDACTED] a w perspektywie społecznej [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Beremagene geperpavec jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. W analizie wykazano, że wnioskowana technologia nie jest opłacalna kosztowo względem komparatora, tj. koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu terapii B-VEC+BSC zamiast BSC są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 244 821 PLN).

Zastosowanie beremagene geperpavec związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że dodanie beremagene geperpavec do terapii BSC zamiast stosowania samego BSC jest droższe, co wynika z dodatkowych kosztów dot. leku Vyjuvek®, podania leku Vyjuvek® oraz monitorowania terapii B-VEC w programie lekowym, jak również z dłuższego czasu przeżycia wygenerowanego dla kohorty B-VEC.

Obecny standard opieki, który ogranicza się do leczenia wyłącznie objawów i skutków ubocznych, w żaden sposób nie wpływa na podstawową przyczynę DEB i nie powstrzymuje postępu choroby (*Cianfarani 2017*). B-VEC wpływa na podstawową patofizjologię choroby, przywracając produkcję COL7 w celu przyspieszenia gojenia się ran otwartych i przerywania cyklicznego powstawania, gojenia się i ponownego otwierania się ran i pęcherzy (*Nystrom 2021*), co pozwoli uniknąć dalszych konsekwencji wynikających z występowaniem ran otwartych na ciele chorego. Chorzy, którzy rozpoczną stosowanie B-VEC we wczesnym stadium choroby, powinni mieć mniej nawracających i przewlekłych ran, mniej zwłóknień i blizn, mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych objawów utrudniających funkcjonowanie oraz zmniejszone ryzyko przedwczesnej śmiertelności.

Oczekuje się, że właściwości B-VEC powodujące zamykanie się ran poprawią jakość życia chorych z DEB poprzez zmniejszenie negatywnego wpływu choroby na zdrowie fizyczne i psychiczne, poprawę ich zdolności do wykonywania codziennych czynności oraz zmniejszenie nasilenia bólu odczuwanego podczas opatrywania ran. W rezultacie oczekuje się, że chorzy z DEB leczeni za pomocą B-VEC będą mniej obciążający dla opiekunów rodzinnych, jak i w kontekście zużycia zasobów opieki zdrowotnej, tj. opatrunków, opieki formalnej przy zmianie opatrunków, leczenia objawów klinicznych DEB oraz wizyt szpitalnych. Finansowanie beremagene geperpavec u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się zatem do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu ran w

dystroficznym pęcherzowym oddzielaniu się naskórka oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych oraz ich opiekunów.

Należy podkreślić, że w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich należy spodziewać się wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych (*Łanda 2009*). Uzyskanie opłacalności jest tym bardziej utrudnione w przypadku terapii, w których wysoki koszt ponoszony jest na początku terapii, a efekty zdrowotne rozłożone są na całe życie chorego, tak jak w przypadku terapii lekiem *Vyjuvek*®, z uwagi na zastosowanie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Pomimo tego, w perspektywie społecznej, będącej jedyną perspektywą uwzględniającą wpływ choroby na jakość życia opiekunów rodzinnych chorego, wyniki opłacalności są zbliżone do obowiązującego progu opłacalności.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku *Vyjuvek*®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie leku *Vyjuvek*® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce beremagene geperpavec (Vyjuvek®) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

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

POPULACJA	chorzy z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.
INTERWENCJA	beremagene geperpavec (B-VEC).
KOMPARATOR	najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
WYNIKI	- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN), - efekty zdrowotne mierzono za pomocą - lat życia skorygowanych o jakość, - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), - progowe ceny zbytu netto za opakowanie leku (ceny gwarantujące opłacalność kosztową).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka [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 Markowa otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego beremagene geperpavec względem najlepszego leczenia wspomagającego w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka w Polsce. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

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).

Dodatkowo, z uwagi na znaczący wpływ choroby na jakość życia opiekunów chorych, analiza została przeprowadzona także z perspektywy społecznej, a więc perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, świadczeniobiorcy oraz opiekunów rodzinnych pacjenta.

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem 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).

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 81 607 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **244 821 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy, który dostosowano do warunków polskich. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Przejścia między stanami w modelu Markowa dla chorych stosujących beremagene geperpavec lub najlepsze leczenie wspomagające uwzględniono w oparciu o wyniki modelu symulacyjnego (załącznik 15.3.). W modelu tym symulowano dynamikę otwierania się i zamykanie się ran przewlekłych i nawracających, w oparciu o

. Na podstawie wyników modelu symulacyjnego stwierdzono, że postępowanie terapeutycznych skutków terapii B-VEC nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie niejednorodnego modelu Markowa, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. Struktura modelu

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).

Model wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym (rozdział 5.6.) m.in. ze względu na porównywalne przeżycie chorych z DEB z przeżyciem w populacji ogólnej Polski (dot. chorych o podtypie DDEB; rozdział 5.2.3.).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Model Markowa składa się z 3 podmodeli, dotyczących różnych początkowych grup wiekowych, tj. dzieci (<6 lat), nastolatki (6-17 lat) oraz dorośli (≥18 lat). Podmodele różnią się między sobą charakterystyką początkową modelowanych chorych. Uznano, że różnice między przebiegiem choroby w tych grupach wiekowych są istotne, zwłaszcza w kontekście całkowitej powierzchni ciała (BSA), która określa bezwzględną powierzchnię otwartych ran wymagających leczenia. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ważono rozkładem grup wiekowych w populacji docelowej.

Stany zdrowia zdefiniowano na podstawie procentowej powierzchni ciała (BSA) pokrytej otwartymi ranami. Takie podejście uznano za najbardziej odpowiednie, ponieważ ciężkość DEB jest silnie skorelowana z charakterystyką ran; wraz z rosnącą powierzchnią ciała pokrytą otwartymi ranami (nawracającymi lub przewlekłymi), zwiększa się ryzyko powikłań klinicznych, objawów DEB, niesamodzielność chorego (uzależnienie od opiekuna), a w konsekwencji ciężkość choroby [Eng 2021; NICE ID3959]. Zastosowanie procentowego BSA pokrytego otwartymi ranami do określenia ciężkości choroby uznano za właściwe, z uwagi na brak standardowej miary określającej ciężkość choroby w DEB.

Kluczowe dostępne skale ciężkości choroby uwzględniają ważne aspekty choroby, w tym ciężkość ran, wpływ na codzienne funkcjonowanie, ból i swędzenie; nie można ich jednak odnieść do wyników kluczowych badań GEM-3 i GEM-1. W badaniach dotyczących obciążenia pęcherzowym oddzielaniem się naskórka chorzy są często klasyfikowani według stopnia zaawansowania choroby, natomiast najczęściej stopień ten wynika głównie z subiektywnej oceny pacjenta lub jego opiekuna, co nie może być uznane za obiektywną miarę. Ponadto w ocenie technologicznej *NICE HST28*, która dotyczyła modelowania przebiegu choroby DEB¹, stany ciężkości choroby w modelu Markowa również rozróżniono w zależności od

¹ Raport ten dotyczył przebiegu choroby DEB i JEB (ang. *junctional epidermolysis bullosa* – postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka), jednak w populacji ogólnej typ DEB występuje znacznie częściej niż JEB [NICE HST28]

procentowego BSA pokrytego ranami. Metodę tę zaadaptowano również w ramach oceny technologicznej leku Vyjuvek® w leczeniu DEB, tj. *NICE ID3959*.

Stany w modelu Markowa, wraz z odpowiadającym im zakresom procentowej powierzchni ciała pokrytej otwartymi ranami, są następujące:

1. Bardzo łagodny (<2,1%);
2. Łagodny (2,1 – 5,0%);
3. Umiarkowany (5,0 – 25,0%);
4. Ciężki (>25,0%) oraz
5. Zgon.

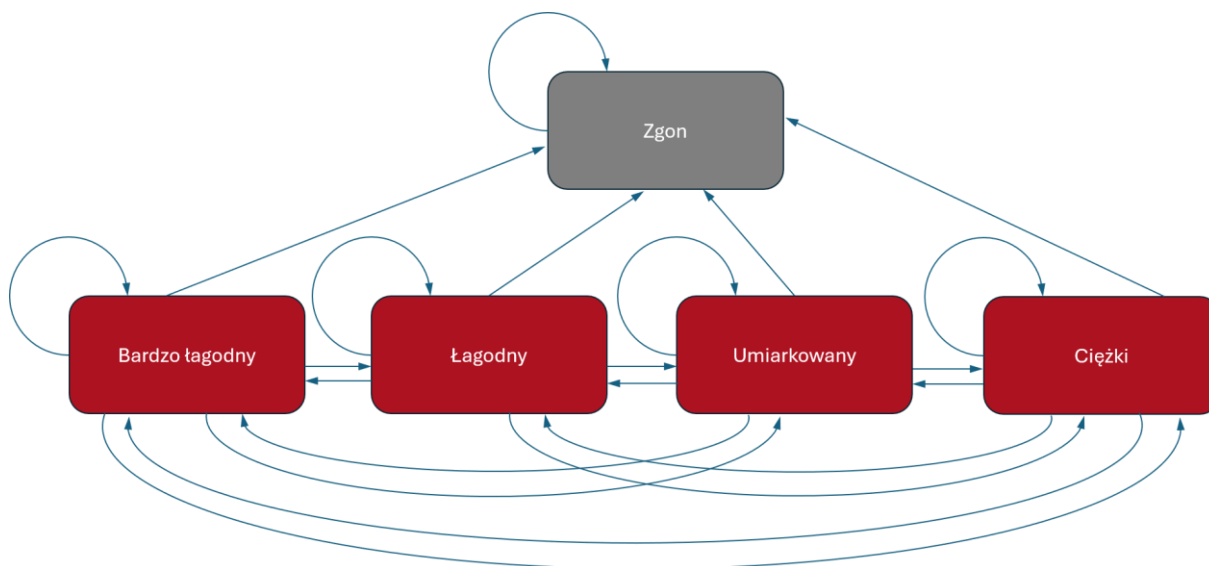
Stany zdrowia w modelu zostały starannie zdefiniowane tak, aby uwzględnić wszystkie istotne koszty i punkty końcowe kluczowe dla DEB oraz ścieżkę leczenia tej choroby. Łagodniejsze stany zdrowia wiążą się z mniejszą częstością występowania odwracalnych i nieodwracalnych objawów klinicznych, mniejszą śmiertelnością, lepszą związaną ze zdrowiem jakością życia chorych i opiekunów oraz niższymi kosztami leczenia wspomagającego.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 13-tygodniowych² w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak zgon, remisja, albo progresja choroby, 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 / kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

² co odpowiada wielokrotności tygodniowego cyklu podawania leku Vyjuvek® oraz w przybliżeniu odpowiada 3-miesięcznym (ok. 13,04 tygodniowym) odstępom między punktami czasowymi obserwacji w badaniach GEM-1/2 i GEM-3, na których bazuje efektywność kliniczna B-VEC w niniejszej analizie. Ponadto, jest to zgodne z opiniami zagranicznych klinicystów, którzy stwierdzili, że zazwyczaj obserwują swoich pacjentów co 3 miesiące [Dane od Wnioskodawcy]

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, może być dowolny stan, poza stanem Zgon. Przejścia między dowolnymi dwoma stanami są możliwe, poza przejściem ze stanu Zgon do innego stanu z modelu, z uwagi na to, że stan Zgon jest stanem pochłaniającym (końcowym).

W danym stanie ciężkości choroby chory otrzymuje leczenie B-VEC lub BSC i pozostaje w tym stanie do momentu:

- ⊗ polepszenia stanu choroby (przechodzi wówczas do łagodniejszego stanu zdrowia, np. ze stanu łagodnego do bardzo łagodnego, lub ze stanu ciężkiego do łagodnego),
- ⊗ pogorszenia stanu choroby (przechodzi wówczas do cięższego stanu zdrowia, np. ze stanu bardzo łagodnego do umiarkowanego, lub ze stanu umiarkowanego do ciężkiego),
- ⊗ śmierci (wówczas przechodzi do stanu Zgon).

Przyjęto, że zdarzenia takie jak dyskontynuacja leczenia (rozdział 5.2.2.) lub wystąpienie objawów klinicznych (rozdział 6.4.), które mogą występować w obrębie cyklu, nie wpływają na zmianę stanu zdrowia w modelu. Sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami przedstawiono w rozdziale 5.2.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.5.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Ze względu na strukturę modelu, do obliczenia prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w modelu wymagane są dane dotyczące zmiany procentowej BSA pokrytej otwartymi ranami w czasie, odzwierciedlającej zamykanie i otwieranie się ran chorego.

W kluczowych badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia DEB przy użyciu B-VEC, w porównaniu z placebo, tj. badaniach GEM-1/2 i GEM-3, [REDACTED]

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

[REDACTED]. W tych badaniach wybrane rany chorego zostały losowo przydzielone do otrzymywania B-VEC lub placebo (w proporcji 2:1 ran leczonych B-VEC:placebo w badaniu GEM-1/2 oraz 1:1 w badaniu GEM-3), zatem pacjenci służyli jako własna grupa kontrolna [Dane od Wnioskodawcy].

5.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami ciężkości choroby

Prawdopodobieństwa przejść między stanami ciężkości choroby oszacowano zatem w oparciu o wyniki modelu symulacyjnego. Strukturę oraz algorytm działania tego modelu przedstawiono w załączniku 15.3.

Macierze przejść między stanami ciężkości choroby wygenerowano odrębnie dla:

- ⊕ kohorty B-VEC i BSC,
- ⊕ kohorty rozpoczynającej leczenie w wieku <6 lat, 6-17 lat i ≥18 lat,
- ⊕ okresu leczenia, odpowiadającego 1, 2, 3, ..., 8 cyklowi (o długości 13 tygodni) w modelu Markowa,

na podstawie przejść między stanami ciężkości choroby zaobserwowanych w modelu symulacyjnych dla odpowiedniej kohorty i okresu.

W cyklach >8 przyjęto takie same macierze przejść jak dla cyklu 8, z uwagi na obserwowaną w modelu symulacyjnym stabilizację stanu zdrowia powyżej 104 tygodnia.

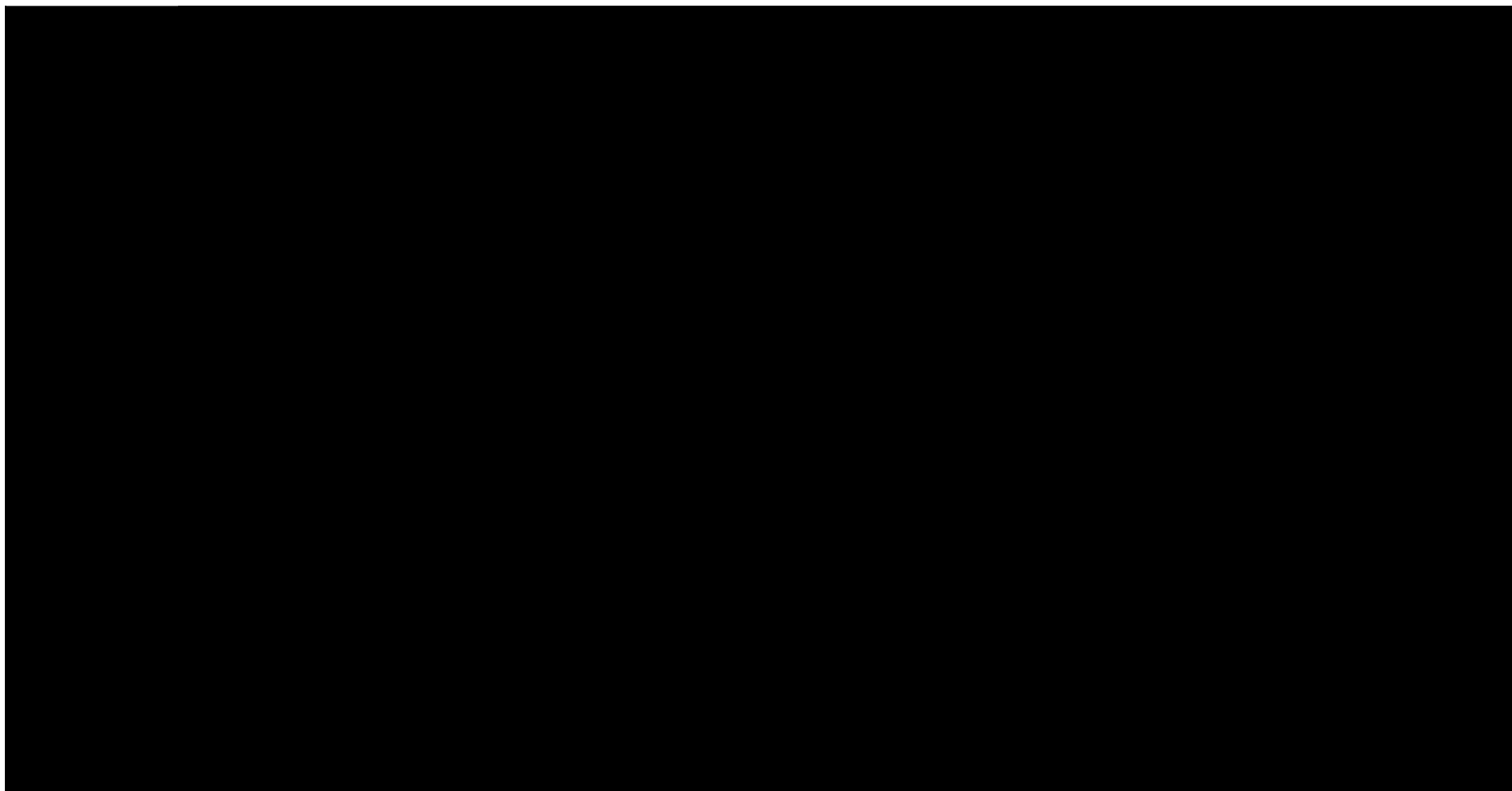
Dodatkowo przyjęto, że jeżeli w danej macierzy przejść nie obserwowano żadnych przejść z danego stanu zdrowia, założono, że chorzy w tym stanie nie zmieniają stanu zdrowia. 

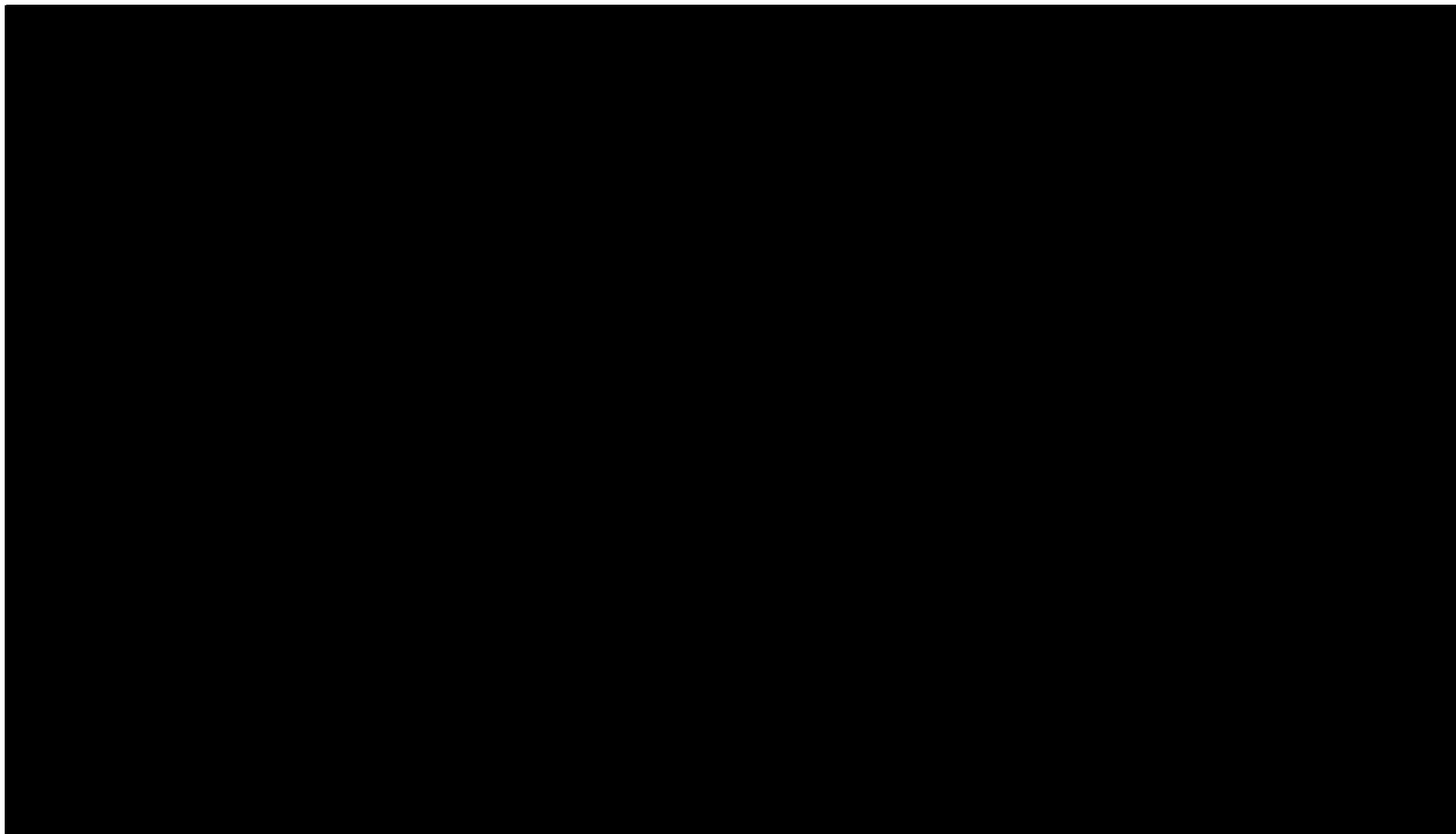





Macierze przejść między stanami ciężkości w modelu Markowa przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Macierze przejść między stanami ciężkości choroby - kohorta B-VEC





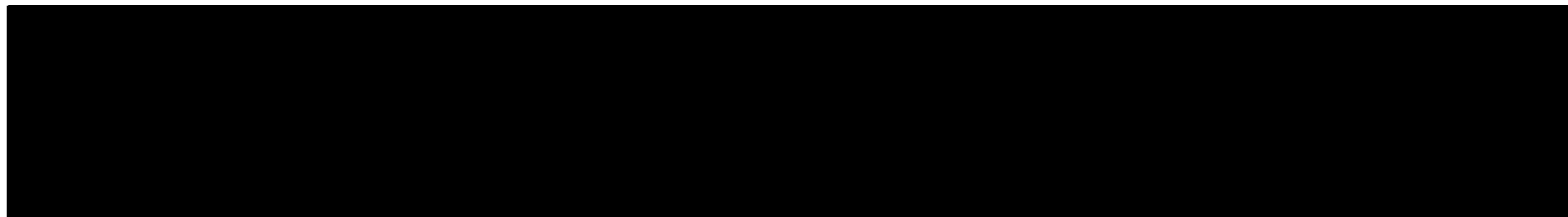
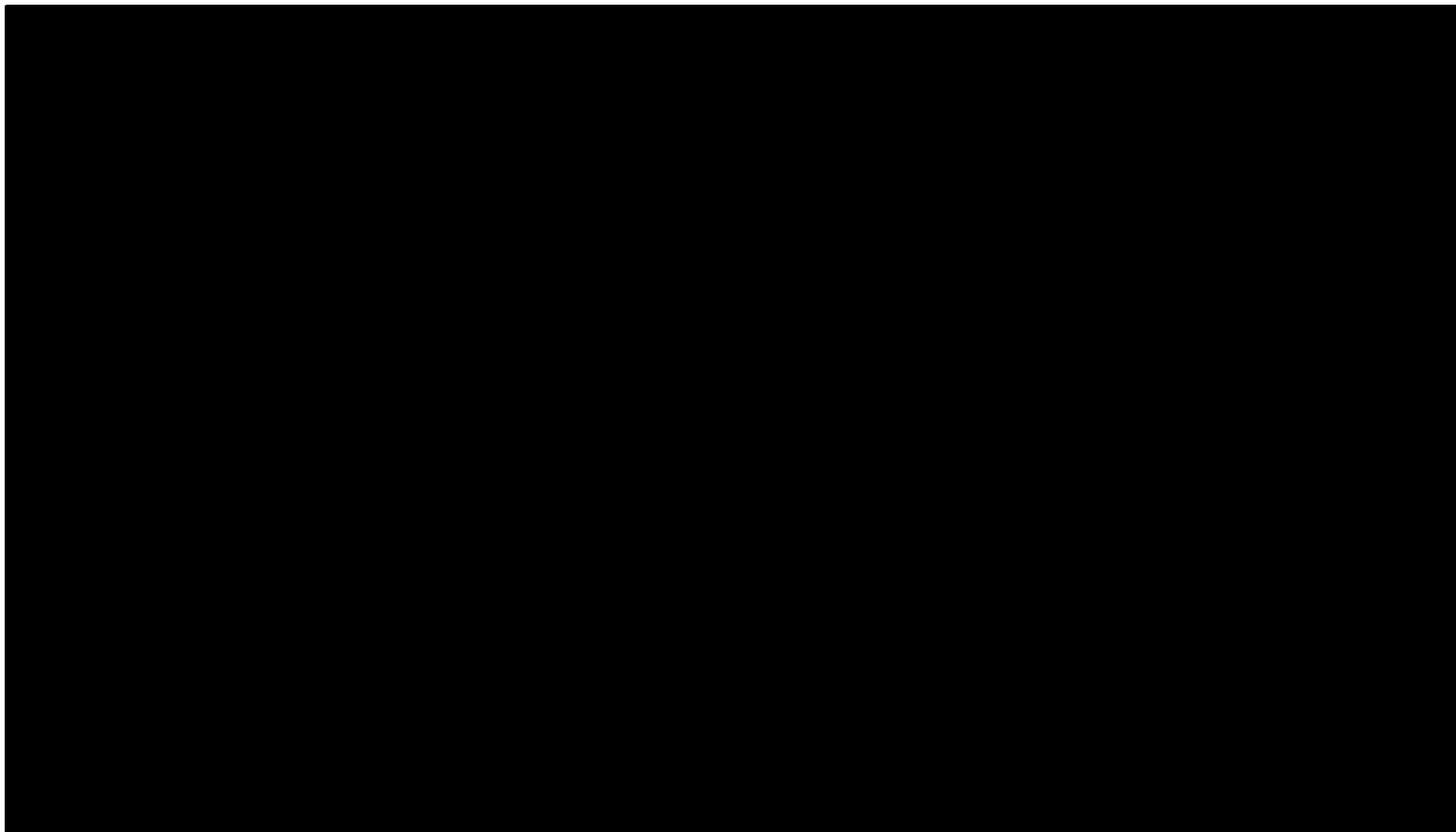
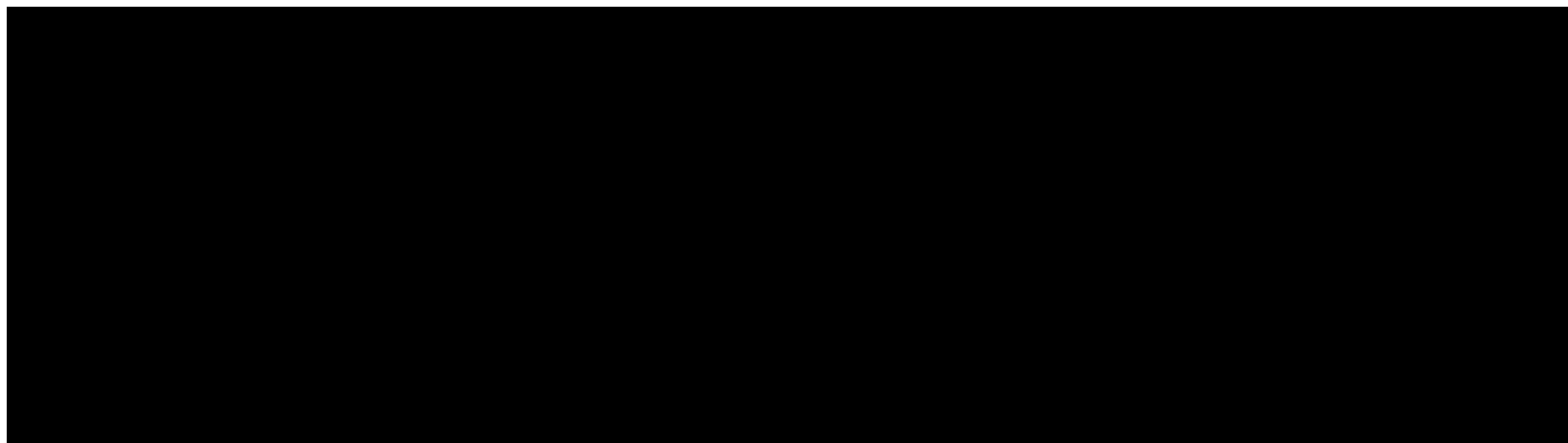


Tabela 2.
Macierze przejść między stanami ciężkości choroby - kohorta BSC

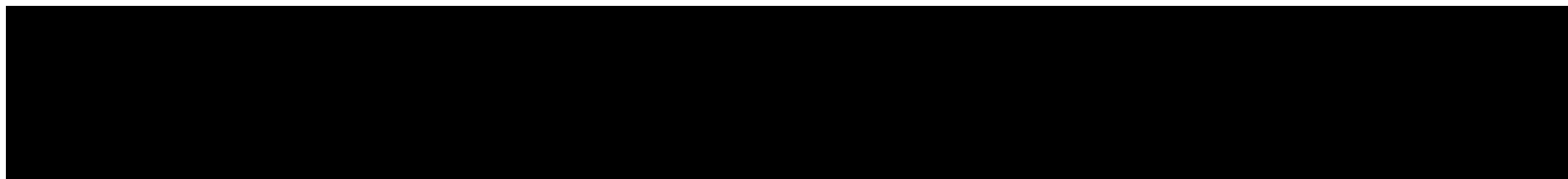


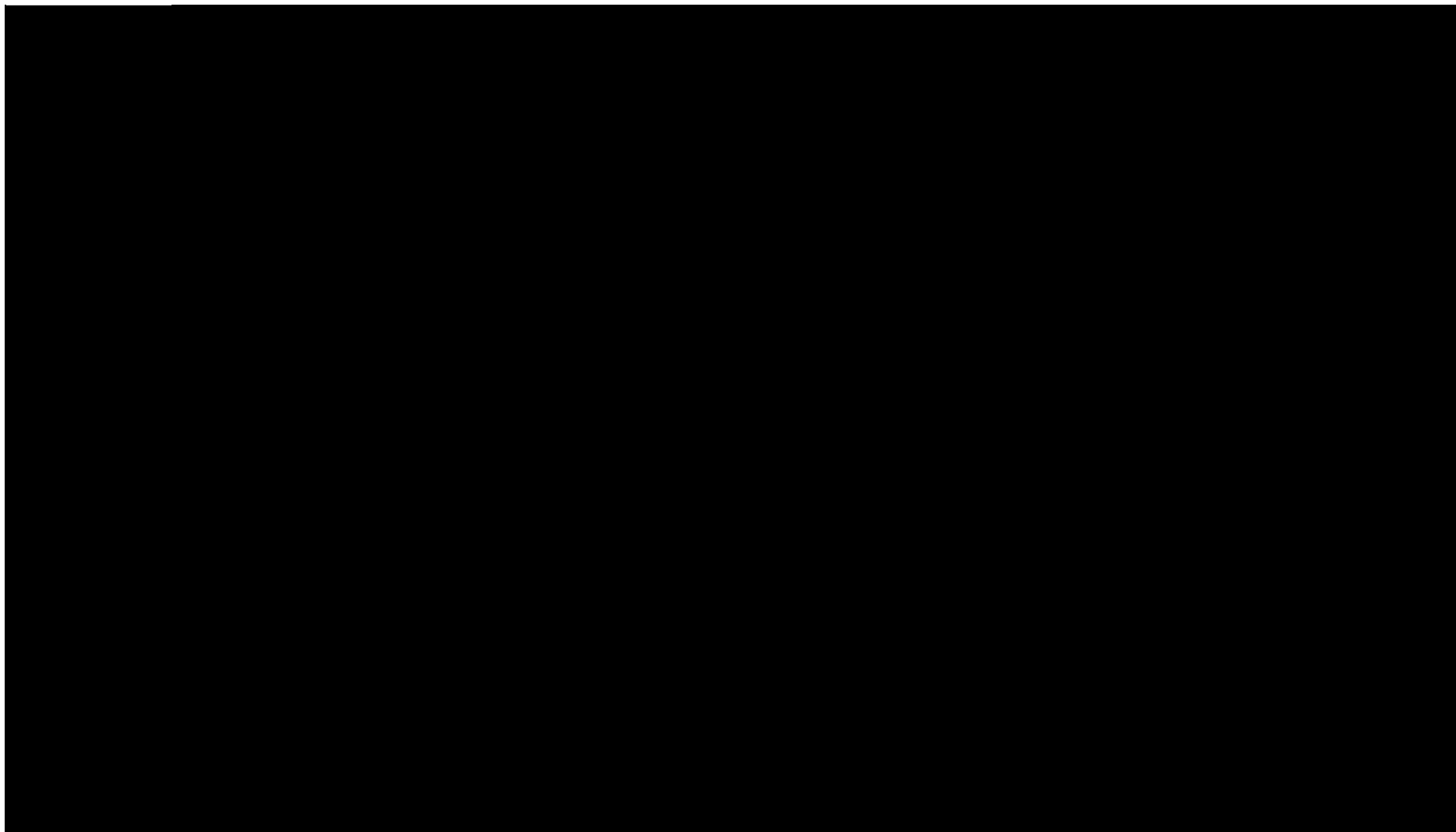


Dodatkowo, z uwagi na wpływ rozkładu podtypów DEB na uzyskane w modelu symulacyjnym macierze przejść między stanami, w poniższych tabelach przedstawiono macierze przejść wykorzystane w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym rozkładu podtypów DEB na podstawie badania GEM-3.

Tabela 3.

Macierze przejść między stanami ciężkości choroby w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym rozkładu podtypów DEB na podstawie badania GEM-3 - kohorta B-VEC





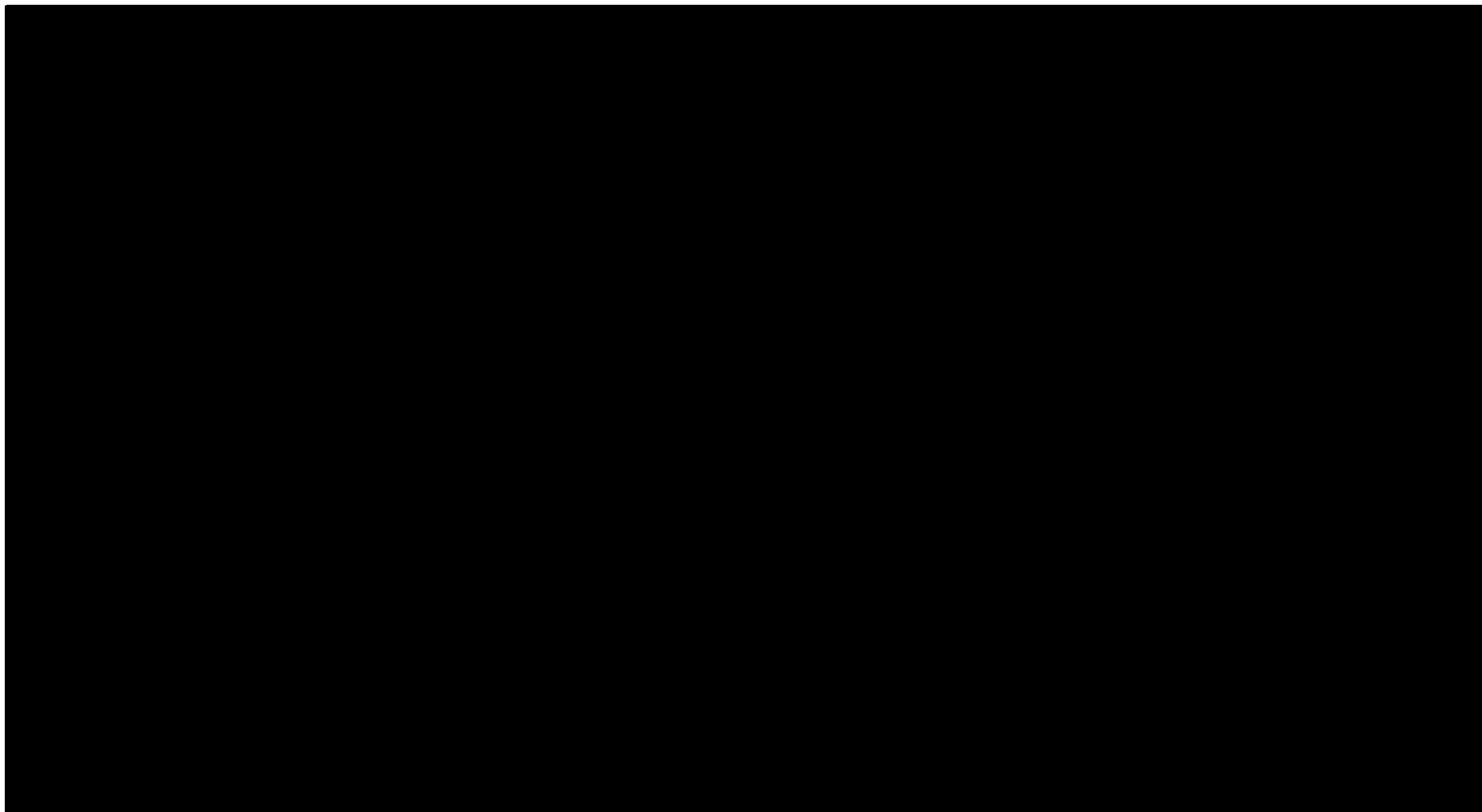
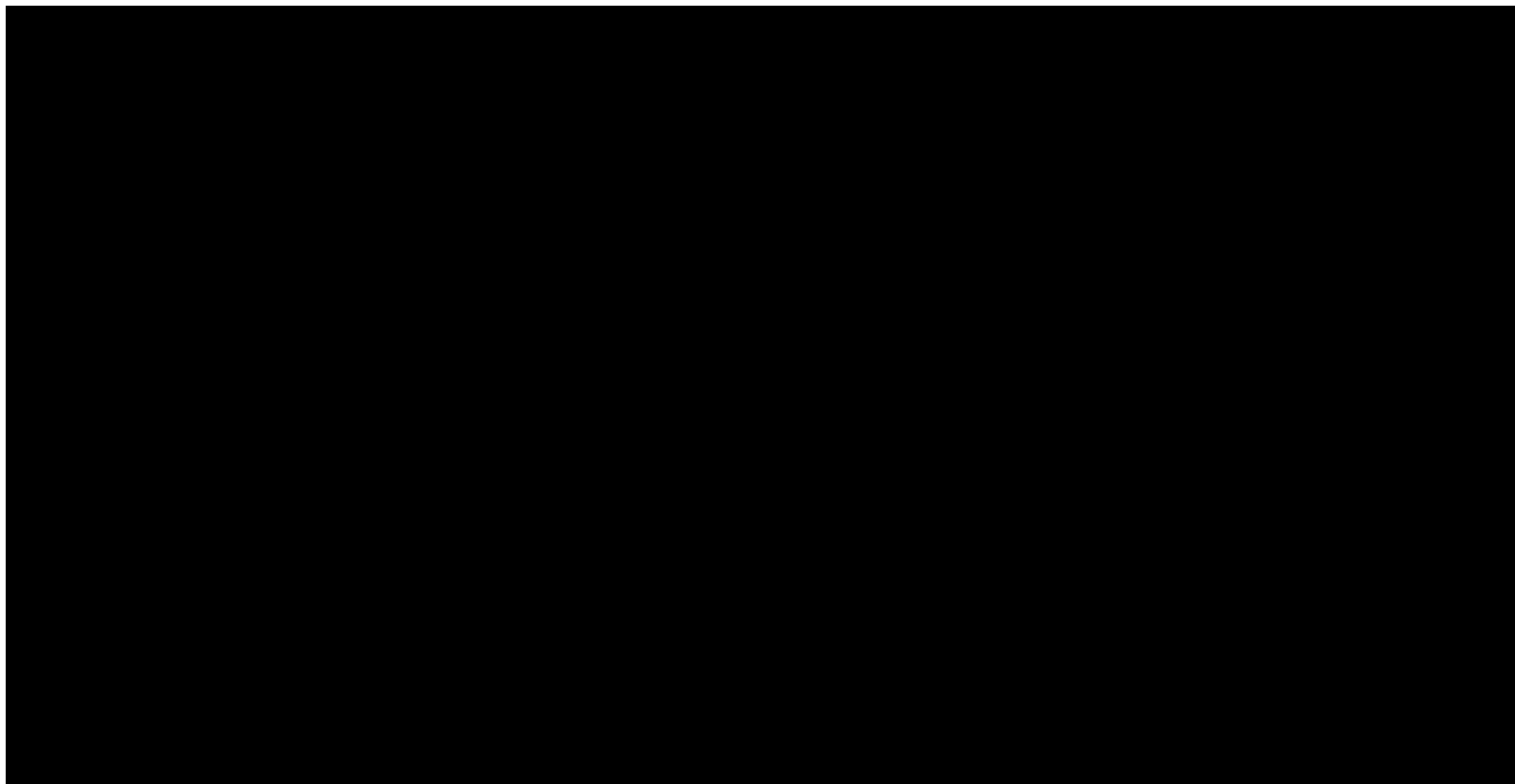
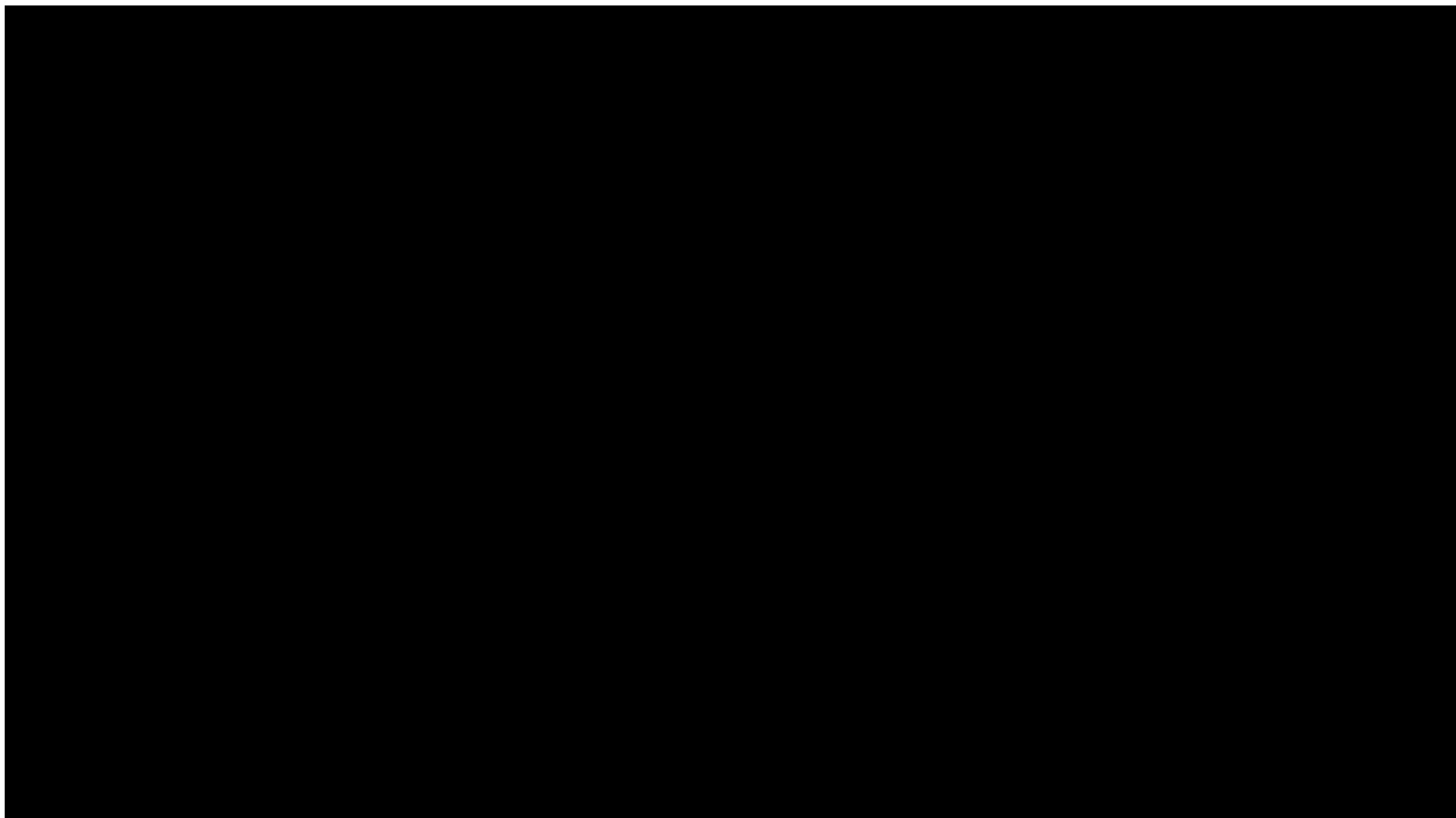


Tabela 4.

Macierze przejść między stanami ciężkości choroby w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym rozkładu podtypów DEB na podstawie badania GEM-3 - kohorta BSC





5.2.2. Dyskontynuacja B-VEC

Dyskontynuacji leczenia nie należy mylić z tymczasowym zaprzestaniem stosowania leku (np. w momencie zamknięcia wszystkich otwartych ran), lecz należy ją rozumieć jako nieodwracalne zaprzestanie stosowania leku i rezygnację z programu lekowego z dowolnej przyczyny.

W analizie podstawowej przyjęto arbitralnie, że roczny wskaźnik dyskontynuacji terapii B-VEC wynosi 1%, tj. 0,25% w cyklu. W raporcie *NICE HST28*, dotyczącym oceny leku Filsuvez® w leczeniu DEB i JEB, dla badanej interwencji przyjęto taki sam wskaźnik rocznej dyskontynuacji.

Ze względu na to, że po dyskontynuacji chorzy będą stosowali wyłącznie leczenie BSC, w analizie podstawowej przyjęto, że chorzy po dyskontynuacji nie będą zmieniać stanu ciężkości choroby, zgodnie z wynikami modelu symulacyjnego dot. przejść między stanami ciężkości choroby dla kohorty BSC (Tabela 2.).

Założono brak możliwości dyskontynuacji terapii BSC (innej niż będącej rezultatem zgonu chorego).

5.2.3. Śmiertelność

Śmiertelność podstawowa

Na podstawie rocznego prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku z podziałem na płeć, przyjętego na podstawie tablic trwania życia w 2025 roku w Polsce (*Tablice trwania życia 2025*), oszacowano roczne prawdopodobieństwo zgonu (w danym wieku) z przyczyn niezwiązanych z DEB (śmiertelność podstawowa). Prawdopodobieństwa te ważono rozkładem płci uwzględnionym w niniejszej analizie (Tabela 6.).

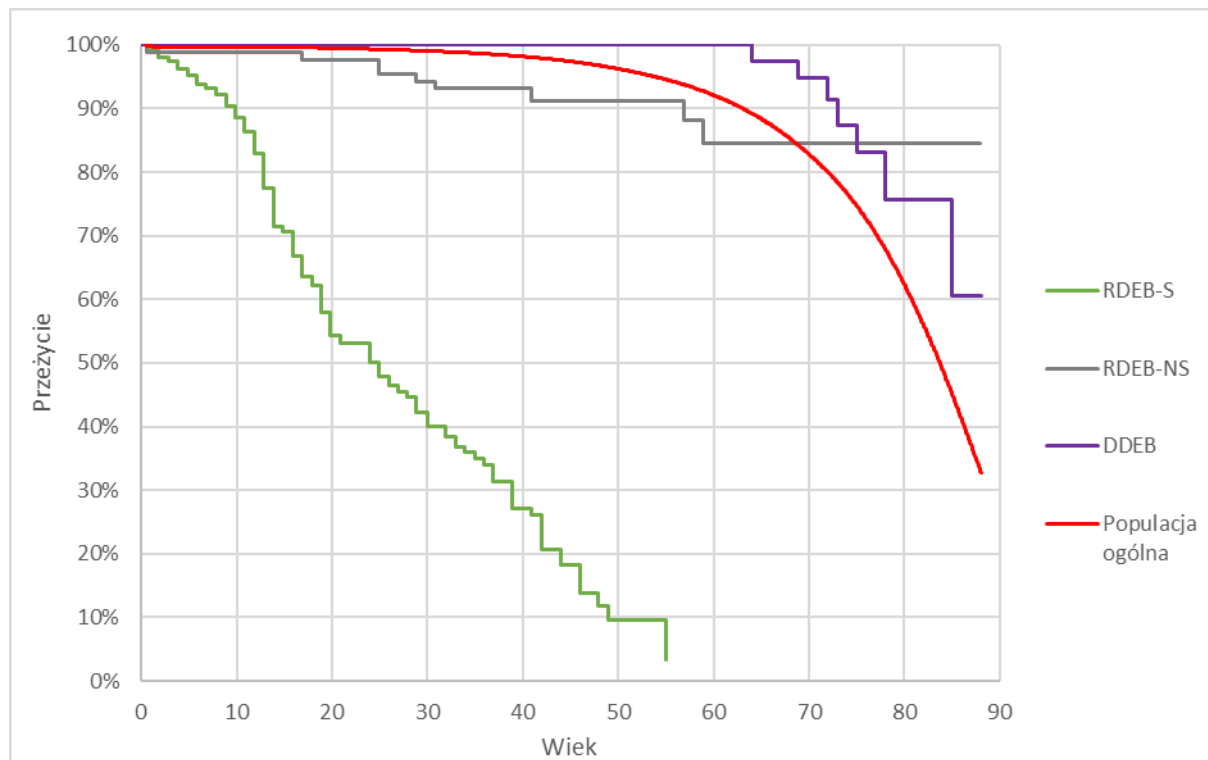
Śmiertelność DEB

Ze względu na brak danych dotyczących śmiertelności z badań klinicznych oraz z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby w odnalezionej literaturze, do oszacowania śmiertelności dla każdego podtypu EB wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera (KM) dotyczące poszczególnych podtypów DEB przedstawione w publikacji *Petrof 2022* oraz dodatkowe założenia.

W badaniu *Petrof 2022* wykorzystano dane dostępne dla 2 594 brytyjskich pacjentów z EB, którzy byli wpisani do krajowej bazy danych usług EB od 2002 roku. Krzywe te obejmują 234 zgony chorych na EB, w tym m.in. 77 zgony w podtypie RDEB (RDEB-S lub RDEB-NS; ang. *severe or not-severe* – podtyp ciężki lub inny niż ciężki) oraz 157 zgony w innym podtypie, w tym w DDEB. Na rysunku zaznaczono również krzywą dotyczącą śmiertelności podstawowej w Polsce.

Rysunek 2.

Krzywe Kaplana-Meiera w badaniu *Petrof 2022* oraz przeżycie populacji ogólnej Polski



DDEB jest łagodniejszym podtypem DEB, a przeżycie chorych z DDEB jest porównywalne z populacją ogólną [Kim 2018]. Na podstawie śmiertelności przedstawionej na rysunku powyżej (Rysunek 2.) oraz uzależnienia podtypu RDEB-NS/S od stanu ciężkości choroby, przyjęto następujące założenia dotyczące śmiertelności poszczególnych podtypów DEB.

Tabela 5.

Źródło oszacowania śmiertelności wybranych kohort w modelu Markowa

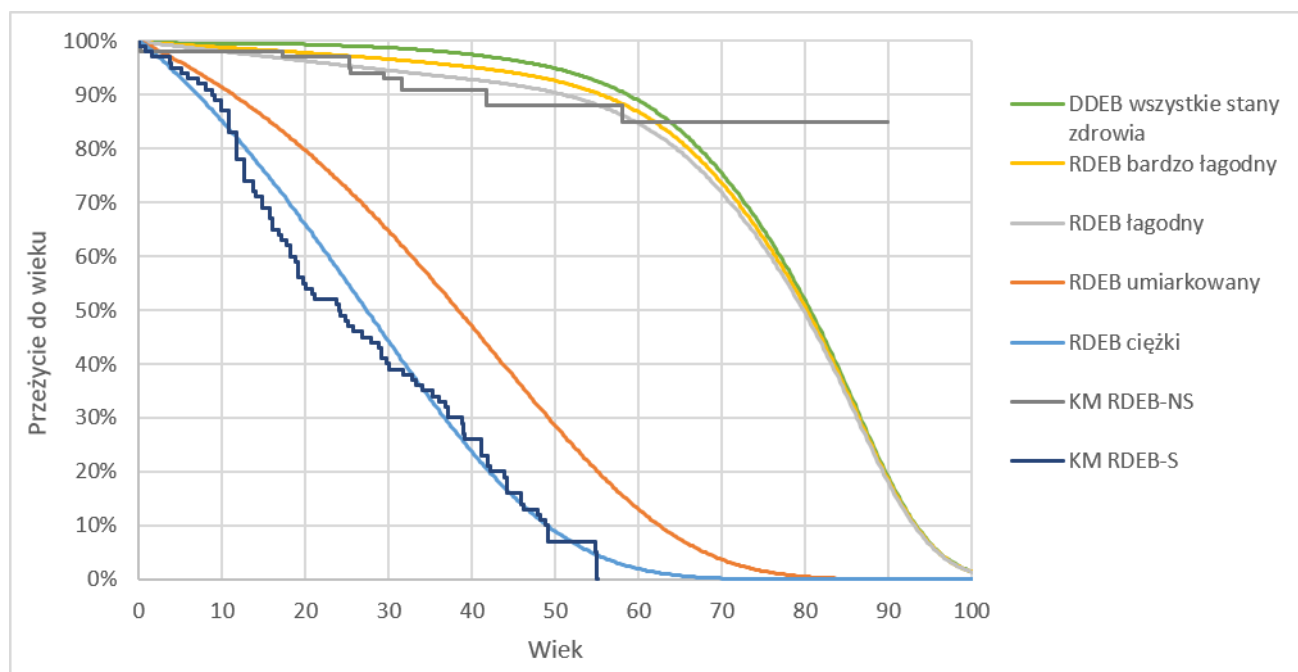
Stan zdrowia	DDEB	RDEB
Bardzo łagodny	Populacja ogólna	Średnia pomiędzy populacją ogólną a RDEB-NS
Łagodny	Populacja ogólna	RDEB-NS
Umiarkowany	Populacja ogólna	Średnia pomiędzy RDEB-NS a RDEB-S
Ciężki	Populacja ogólna	RDEB-S

W niniejszej analizie rozważano bezpośrednie wykorzystanie krzywych Kaplana-Meiera, jednak płaskie fragmenty krzywych prowadziłyby do założenia, że prawdopodobieństwo zgonu w tych okresach wynosi zero, co nie wydaje się być odpowiednim modelowaniem śmiertelności. Natomiast zastosowanie funkcji parametrycznych, dopasowanych do danych KM, eliminuje ten problem. Dopasowano zatem 6 różnych rozkładów (Wykładniczy, Weibulla,

Lognormalny, Loglogistyczny, Gompertza i Gamma uogólniony) do danych KM dot. kohorty RDEB-S oraz do danych KM dot. RDEB-NS i wybrano ten, który cechuje się najlepszym dopasowaniem, tj. osiąga najmniejszą sumę kryteriów AIC i BIC; szczegóły dotyczące analizy dopasowania rozkładów przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Gorzej dopasowane rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Ponadto, przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność wybranej kohorty DEB jest nie mniejsza niż śmiertelność populacji ogólnej w odpowiadającej jej wieku. Modelowane krzywe, przyjęte w analizie podstawowej, zestawiono poniżej wraz z danymi KM z badania *Petrof 2022*.

Rysunek 3.

Krzywe przeżycia przyjęte w analizie podstawowej w zależności od stanu zdrowia i podtypu DEB



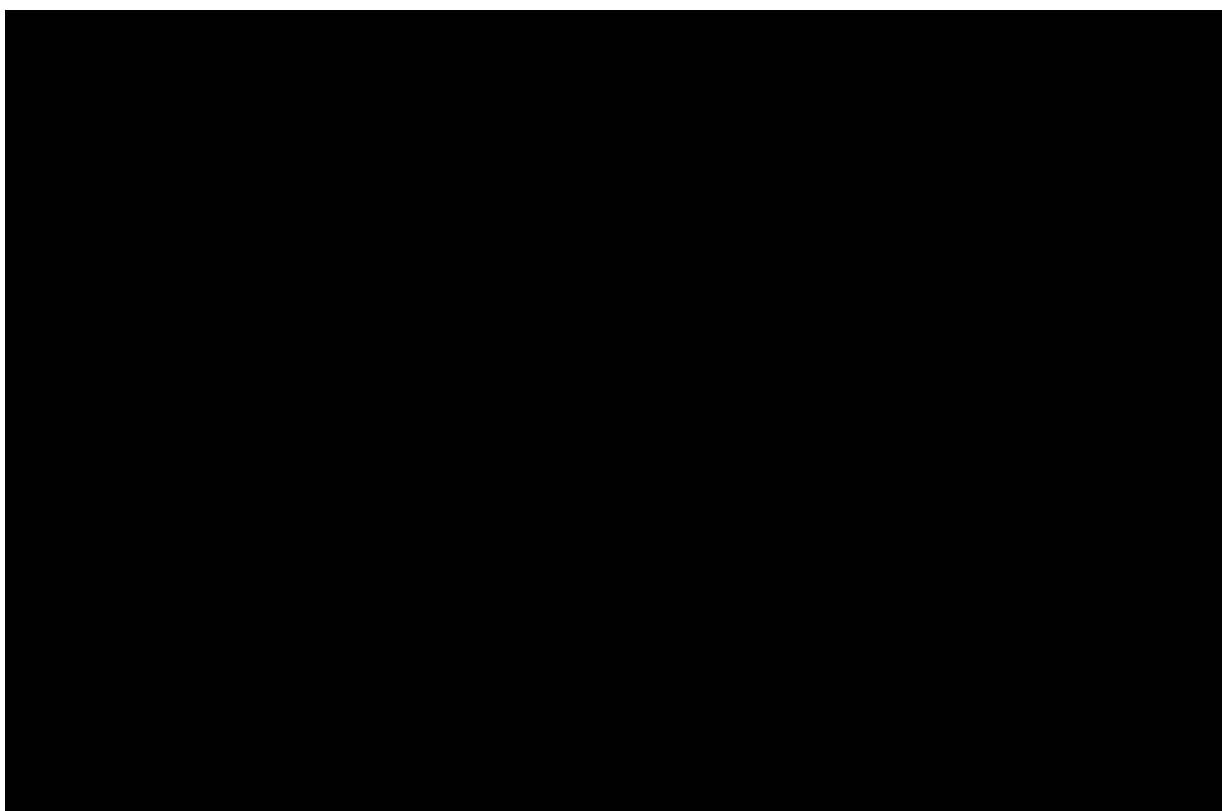
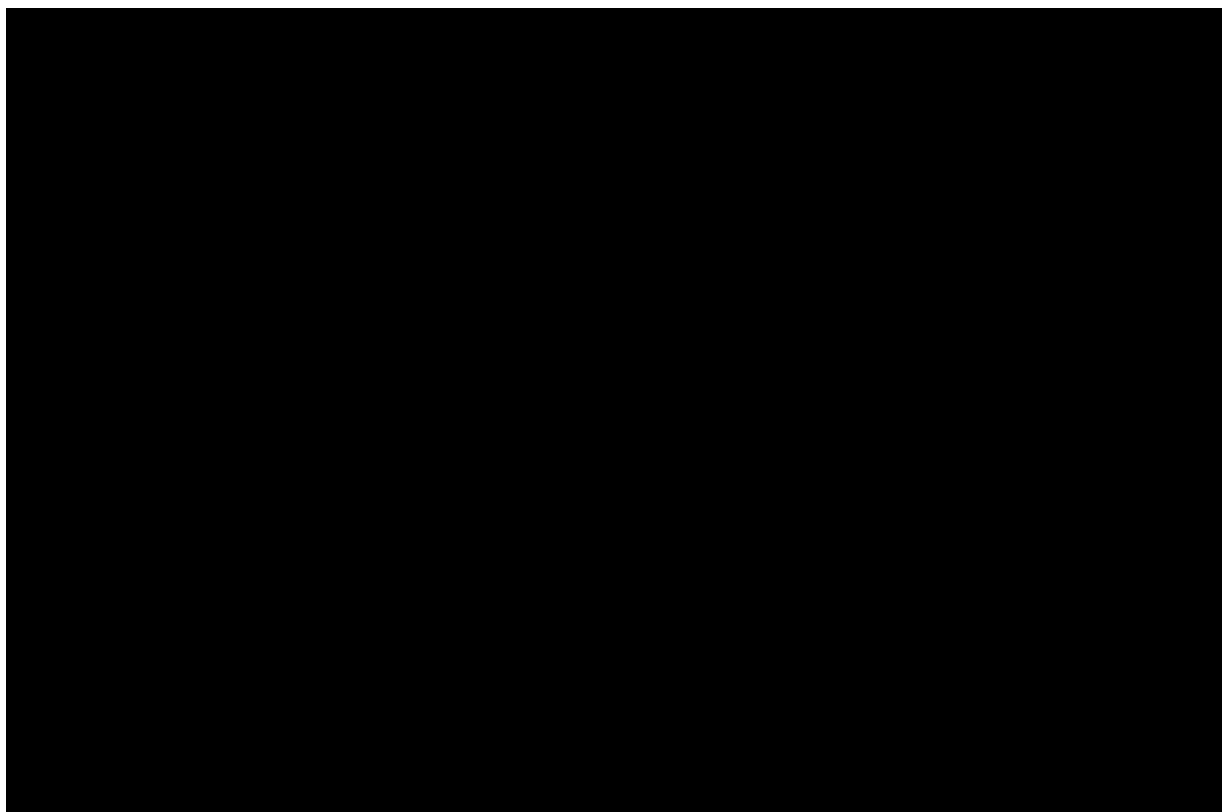
W analizie wrażliwości testowano dodatkowo scenariusz, w którym śmiertelność chorych oszacowano na podstawie założeń przedstawionych w raporcie *NICE HST28*, tj. przyjęto, że w populacji RDEB-S 30-dniowe prawdopodobieństwo zgonu wynosi 0,0028, a w przypadku pozostałej populacji DEB śmiertelność przypisano jako równą śmiertelności ogólnej. Następnie, śmiertelność we wszystkich stanach zdrowia w cyklu ważono udziałem populacji RDEB-S (2,43%) oraz pozostałej populacji DEB (97,57%) [NICE HST28].

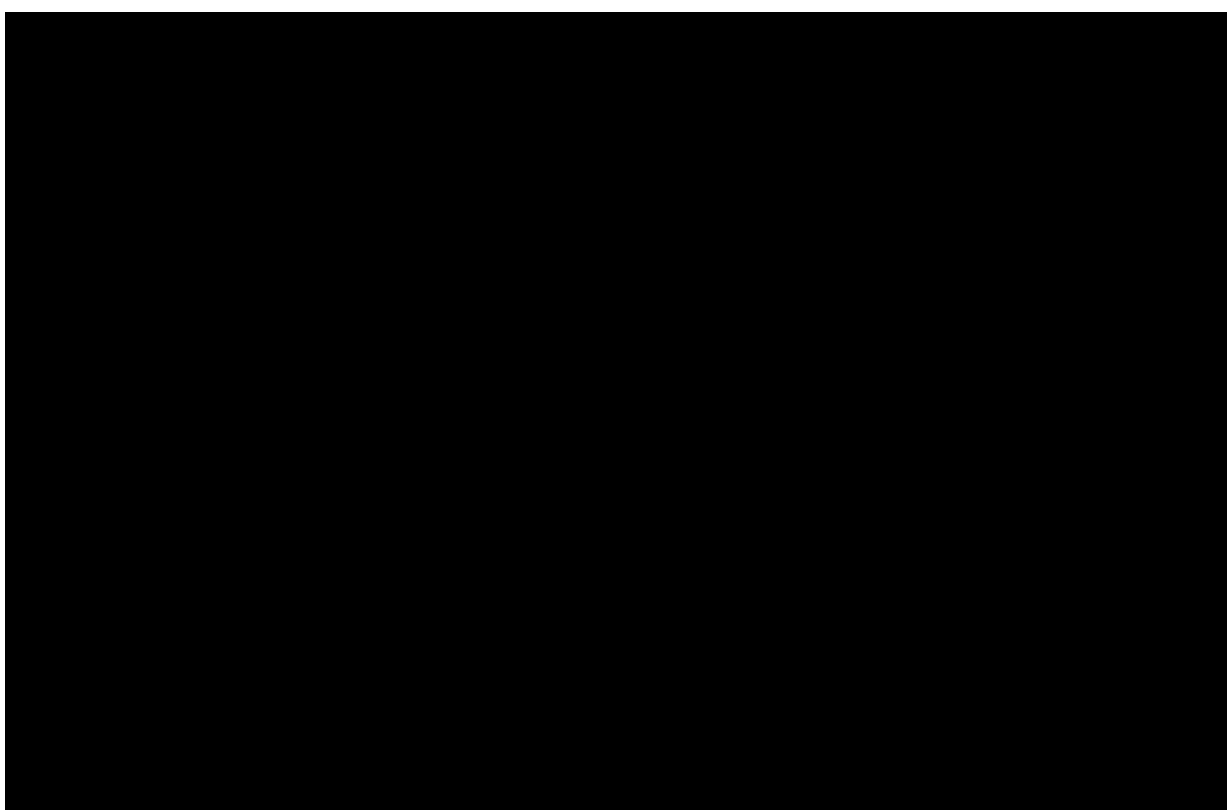
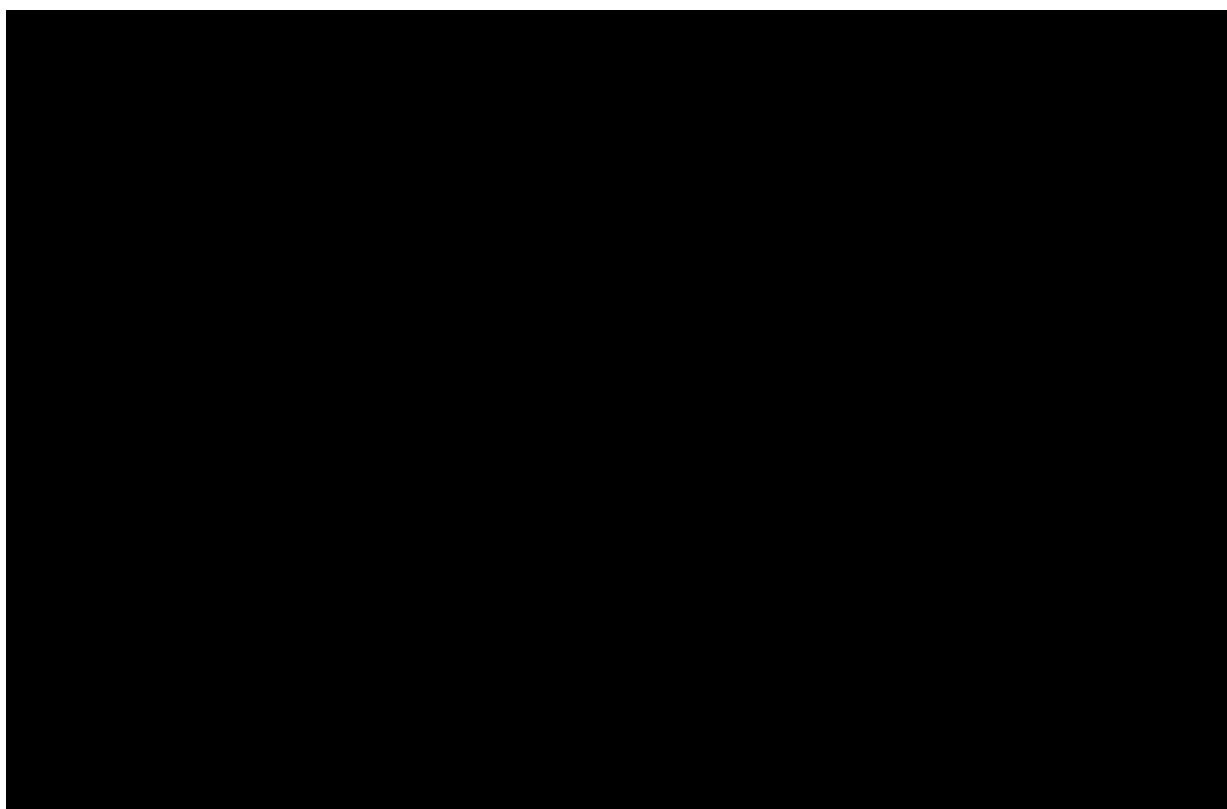
W ramach analizy wrażliwości testowano również wariant uwzględnienia



5.2.4. Przebiegi Markowa

Przebiegi Markowa odzwierciedlają rozkład stanów zdrowia w horyzoncie czasowym analizy. Wynikowe rozkłady stanów zdrowia w uwzględnionych podmodelach ważono udziałami początkowych grup wiekowych uwzględnionymi w niniejszej analizie, aby w każdym punkcie czasowym odsetki we wszystkich stanach zdrowia sumowały się do 100%. Przebiegi dla ramienia B-VEC oraz dla ramienia BSC, dotyczące analizy podstawowej, zaprezentowano poniżej. Ze względu na dużą dynamikę przejść w pierwszych 2 latach leczenia B-VEC przebiegi dotyczące kohorty B-VEC przedstawiono w skali 2-letniej oraz dożywotniej.





5.3. Charakterystyka populacji

Populacja modelowanych chorych odzwierciedla populację docelową, uwzględnioną w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, którą są polscy chorzy z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB), zgodnie z *ChPL Vyjuvek®*. Populacja modelowanych chorych odpowiednio odzwierciedla również kohorty w badaniach klinicznych

Z uwagi na wykorzystanie w niniejszej analizie 3 podmodeli, charakterystykę populacji zdefiniowano odrębnie dla każdego z podmodeli, tj. podmodelu dla grupy chorych w początkowym wieku równym <6 lat, od 7 do 18 lat oraz ≥18 lat.

Odsetek chorych w każdej z początkowych grup wiekowych oszacowano w oparciu o kohortę ITT w badaniu GEM-3 (Tabela 6.) [Dane od Wnioskodawcy]. W analizie wrażliwości wykorzystano udział 100% chorych w grupie <6 lat, w celu sprawdzenia jak uwzględnienie wyłącznie najmłodszych, najwcześniej diagnozowanych chorych, wpływałoby na wyniki opłacalności.

Średni wiek początkowy w danej grupie wiekowej przyjęto na podstawie średniego wieku subpopulacji (będącej w danym zakresie wieku) kohorty ITT w badaniu GEM-3 (Tabela 6.). W analizie wrażliwości przypisano wartości odpowiadające granicom zakresu dla danej grupy wiekowej. Natomiast jako

W kontekście rozkładu płci, nie odnaleziono dowodów klinicznych wskazujących na różne predyspozycje do chorowania na DEB u mężczyzn i kobiet. Jednakże rozkład płci przyjęto oparciu o kohortę ITT w badaniu GEM-3 (*Guide 2022*), w której 20/31 chorych było płci męskiej (Tabela 6.). Modelowanych chorych rozróżniono ze względu na płeć, z uwagi na różnice między płcią męską i żeńską w kontekście parametrów wzrostu i masy ciała oraz śmiertelności w populacji ogólnej. W analizie wrażliwości testowano równomierny rozkład płci.

Rozkład podtypów DEB w modelowanej populacji przyjęto w analizie podstawowej na podstawie badania *Bruckner 2020*, w ramach którego zrekrutowano 84 chorych, w tym 53 o

podtypie RDEB i 31 o podtypie DDEB (Tabela 6.). Modelowanych chorych rozróżniono ze względu na podtyp DEB, z uwagi na dowody kliniczne i opinie zagranicznych ekspertów wskazujące na to, że chorzy z RDEB są mniejsi i ich średnia długość życia jest mniejsza, w porównaniu z populacją ogólną, podczas gdy te parametry u chorych z DDEB są porównywalne do populacji ogólnej.

Pomimo, że w badaniach GEM-1/2 i GEM-3 uwzględniono tylko jednego pacjenta o podtypie DDEB (*Guide 2022*), uwzględnienie w modelu obu podtypów DEB i ich rozkładu (w analizie podstawowej) na bazie badania *Bruckner 2020* za bardziej właściwe, aby zapewnić jak najbardziej wiarygodną reprezentację chorych z DEB. W analizie wrażliwości przyjęto natomiast rozkład podtypów DEB zgodny z badaniem GEM-3 (30 / 1 chorych z RDEB / DDEB; *Guide 2022*) zarówno w modelu ekonomicznym jak i w modelu symulacyjnym, co rzutuje na alternatywne macierze przejść między stanami zdrowia (Tabela 3., Tabela 4.) oraz alternatywne zużycie beremagene geperpavec (Tabela 17.).

Tabela 6.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Grupa wiekowa	Udział chorych	Średni (SD) wiek początkowy (lat)	Podtyp RDEB / DDEB	Płeć męska / żeńska
Łącznie	100,00%	n/d		
Dzieci (<6 lat)			63,1% / 36,9%	64,5% / 35,5%
Nastolatki (6 - 17 lat)				
Dorośli (≥18 lat)				

Średni wzrost i masę ciała dla populacji RDEB przypisano na podstawie siatek centylowych przedstawionych w publikacji *Reimer 2020*. W badaniu opisanym w publikacji *Reimer 2020* zrekrutowano 157 niemieckich dzieci z RDEB. Medianę (50 percentyl) wzrostu i masy ciała odczytano dla średniego wieku w danej grupie wiekowej; poza grupą dorosłych, dla których parametry te odczytano dla maksymalnego wieku na siatkach centylowych (21 lat).

Średni wzrost i masę ciała dla populacji DDEB, w grupach wiekowych <6 lat i 6-17 lat przypisano na podstawie danych dla populacji ogólnej dzieci (*Kułaga 2015*). W populacji dorosłych z DDEB średni wzrost przyjęto na podstawie 18-letnich dzieci (*Kułaga 2015*), natomiast średnią masę ciała oszacowano w oparciu o średnie BMI dorosłej populacji ogólnej w Polsce, która wynosi 27,3 (*NFZ Raport Otyłość*) i dla przyjętego wzrostu 178,5 cm i 165,1 cm odpowiada masie ciała 86,98 kg i 74,41 kg.

Średnie BSA oszacowano na podstawie wzoru De Bois, przedstawionego poniżej.

$$BSA[m^2] = m^{0.425} \times h^{0.725} \times 0.007184$$

m – masa ciała (kg)

h – wzrost (cm)

W celu oszacowania średniego BSA w danej grupie wiekowej, przyjęte wartości wzrostu i masy ciała uśredniono w oparciu o uwzględniony rozkład podtypów RDEB i DDEB oraz rozkład płci.

Podsumowanie początkowej charakterystyki chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Początkowa charakterystyka antropometryczna chorych w modelu

Grupa wiekowa	RDEB		DDEB	
	Płeć męska	Płeć żeńska	Płeć męska	Płeć żeńska
Średnia masa ciała (kg)				
Dzieci (<6 lat)				
Nastolatkwowie (6 - 17 lat)				
Dorośli (≥18 lat)				
Średni wzrost (cm)				
Dzieci (<6 lat)				
Nastolatkwowie (6 - 17 lat)				
Dorośli (≥18 lat)				
Średnie BSA (cm²)				
Udział grupy do obliczenia średniego BSA w grupie wiekowej	40,7%	22,4%	23,8%	13,1%
Dzieci (<6 lat)				
Nastolatkwowie (6 - 17 lat)				
Dorośli (≥18 lat)				

Wszyscy modelowani chorzy, niezależnie od grupy wiekowej i kohorty leczenia, wchodzi do modelu w łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stanie zdrowia. Założono wyjściowo brak chorych w stanie bardzo łagodnym, ze względu na to, że nie oczekuje się, że będą oni szukać pomocy w leczeniu DEB. Z uwagi na brak pomiaru procentowego BSA pokrytej otwartymi ranami w ramach badań GEM-1/2 i GEM-3, nie było możliwe określenie wyjściowego rozkładu stanów zdrowia bezpośrednio na podstawie tych badań klinicznych. W analizie podstawowej wykorzystano zatem dane odzwierciedlające wyjściową kohortę w badaniu *Bruckner 2020*.

Tabela 8.
Oszacowanie początkowego rozkładu stanów zdrowia na podstawie badania *Bruckner 2020*

%BSA pokrytej otwartymi ranami	Populacja RDEB			Populacja DDEB			Populacja łączna*	Przypisano do stanu
	PRO [^] (n/N)	CRO ^{^^} (n/N)	Średnia	PRO [^] (n/N)	CRO ^{^^} (n/N)	Średnia		
<10%	2 (10,5%)	4 (11,8%)	11,1%	5 (35,7%)	7 (41,2%)	38,4%	21,2%	Łagodnego
10-30%	6 (31,6%)	9 (26,5%)	29,0%	4 (28,6%)	5 (29,4%)	29,0%	29,0%	Umiarkowanego
>30%	11 (57,9%)	21 (61,8%)	59,8%	5 (35,7%)	5 (29,4%)	32,6%	49,8%	Ciężkiego
Razem	19 (100%)	34 (100%)	100,0%	14 (100%)	17 (100%)	100,0%	100,0%	n/d
Udział podtypów	53 (63,1%)			31 (36,9%)			84 (100%)	n/d

*ważona udziałami podtypów RDEB i DDEB

[^]dane wypełniane przez chorego (ang. *patient-reported outcomes*)

^{^^}dane wypełniane przez opiekuna chorego (ang. *cargiver-reported outcomes*)

Zakresy procentowej BSA pokrytej otwartymi ranami zaproponowane w protokole badania *Bruckner 2020*, tj. <10%, 10-30% i >30% nie są idealnie zgodne z zakresami odpowiednimi dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu Markowa, tj. 2,1-5,0%, 5,0-25,0% i >25% (rozdział 5.1.), co wiąże się z ograniczeniem. Jednakże zakresy te nie odbiegają znacznie od siebie i zastosowanie takiego przybliżenia wydaje się być najbardziej odpowiednie w kontekście oszacowania wyjściowego rozkładu stanów zdrowia. Z uwagi na to ograniczenie, w analizie wrażliwości testowano alternatywne początkowe rozkłady stanów zdrowia (rozdział 7.).

5.4. Objawy kliniczne DEB

Poza występowaniem ran otwartych, w niniejszej analizie uwzględniono występowanie dodatkowych objawów klinicznych DEB, których częstość występowania jest zależna od stanu zdrowia chorego.

Cykl nawracającego powstawania pęcherzy i zaburzeń gojenia się ran towarzyszy zwłóknieniu i rozległym bliznom. Zwłóknione mikrośrodowisko skóry jest natomiast głównym czynnikiem wywołującym poważne konsekwencje zdrowotne, w tym objawy kliniczne potencjalnie zagrażające życiu powikłania (np. rak kolczystokomórkowy) [Fine 2010, Petrof 2022].

W niniejszej analizie uwzględniono te rodzaje objawów klinicznych, których częstość można zmniejszyć w przypadku stosowania terapii B-VEC. Chorzy mogą doświadczać więcej niż jednego objawu klinicznego (w cyklu). Uwzględniono zatem:

- ⊕ objawy odwracalne:
 - infekcja,
 - anemia,
 - osteoporoza,
- ⊕ objawy nieodwracalne (pojawiające się po raz pierwszy w danym cyklu):
 - pseudosyndaktylia rąk,
 - pseudosyndaktylia stóp oraz
 - rak kolczystokomórkowy (SCC).

To rozróżnienie wynika z faktu, że objawy odwracalne mogą ustąpić i pojawić się ponownie, natomiast objawy nieodwracalne pozostają u pacjentów do końca horyzontu czasowego. Częstość występowania w cyklu (w przypadku zdarzeń odwracalnych) oraz prawdopodobieństwo wystąpienia w horyzoncie dożywotnim (w przypadku zdarzeń nieodwracalnych) uwzględnionych objawów klinicznych przypisano, w zależności od ciężkości objawów skórnych określonych samodzielnie przez chorych (n=83) w badaniu publikacji *Eng 2021*, do uwzględnionych stanów zdrowia. Szczegóły tego oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 9.
Liczba zdarzeń zaobserwowanych w ramach badania opisanego w publikacji *Eng 2021*

Zdarzenie	Stan łagodny (n=22)	Stan umiarkowany (n=40)	Stan ciężki (n=21)
Infekcja (sepsa i inne)	8	29	16
Anemia	5	22	16
Osteoporoza	1	3	6
Rak kolczystokomórkowy	0	2	4
Częściowa lub całkowita pseudosyndaktylia rąk	10	19	17
Częściowa lub całkowita pseudosyndaktylia nóg	1	5	5

Tabela 10.
Częstość objawów klinicznych DEB oszacowana na podstawie *Eng 2021*

Zdarzenie	Stan bardzo łagodny	Stan łagodny	Stan umiarkowany	Stan ciężki	Uwaga
Częstość zdarzeń odwracalnych w cyklu					

Zdarzenie	Stan bardzo łagodny	Stan łagodny	Stan umiarkowany	Stan ciężki	Uwaga
Infekcja	0,3636	0,3636	0,7250	0,7619	Założono stałą częstość w horyzoncie czasowym Stan bardzo łagodny: konserwatywnie założono częstość infekcji i anemii równą stanowi łagodnemu
Anemia	0,2273	0,2273	0,5500	0,7619	
Osteoporoza	0,0000	0,0455	0,0750	0,2857	
Częstość zdarzeń nieodwracalnych w cyklu*					
Rak kolczysto-komórkowy	0,0000	0,0000	0,0006	0,0025	Częstości oszacowano na podstawie założenia, że zdarzenia mogą wystąpić w okresie 21-letnim* Stan bardzo łagodny: założono brak nieodwracalnych objawów klinicznych
Pseudosyn-daktylia rąk	0,0000	0,0072	0,0076	0,0197	
Pseudosyn-daktylia nóg	0,0000	0,0006	0,0016	0,0032	

*średni wiek chorych w badaniu Eng 2021 wynosił 21 lat

**dotyczy chorego, u którego dane zdarzenie dotąd nie wystąpiło. W cyklach po wystąpieniu zdarzenia nieodwracalnego jego częstość wynosi 0

W analizie wrażliwości testowano alternatywną częstość występowania infekcji, pseudosyndaktylii oraz SCC, na podstawie opracowania Debra 2023, dot. chorych z EB. W scenariuszu tym częstość anemii i osteoporozy jest zgodna z analizą podstawową.

Tabela 11.

Alternatywna częstość objawów klinicznych DEB oszacowana na podstawie Debra 2023

Zdarzenie	Stan bardzo łagodny	Stan łagodny (n=83)	Stan umiarkowany (n=108)	Stan ciężki (n=39)
Infekcja	0,3400	0,3400	0,5800	0,7900
Rak kolczystokomórkowy	0,0000	0,0006	0,0005	0,0023
Pseudosyndaktylia nóg	0,0000	0,0001	0,0002	0,0030
Pseudosyndaktylia rąk	0,0000	0,0001	0,0002	0,0030

5.5. 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.

Jakość życia w badaniach klinicznych

[Redacted text block]

Analiza kliniczna wykazała akceptowany profil bezpieczeństwa leku Vyjuvek®; z uwagi na brak, innych niż łagodnych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przy użyciu B-VEC, w niniejszej analizie zdarzenia niepożądane nie są uwzględniane jako różniące pomiędzy ramionami leczenia i nie wpływają zatem na wartość jakości życia modelowanych chorych.

[Redacted text block]

Ponadto, w badaniach GEM chorzy byli sami dla siebie grupą kontrolną, gdyż na niektóre rany docelowe nakładano B-VEC, a na inne placebo, co nie pozwoliłoby rozstrzygnąć, która interwencja powoduje działania niepożądane.

Jakość życia w odnalezionej literaturze

Poza badaniem winietowym (opisanym w sekcji poniżej), w dostępnej literaturze nie odnaleziono danych dotyczących wpływu zwłóknienia skóry i blizn, charakterystycznego dla chorych z DEB, na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Przyczyną może być większy wpływ powikłań DEB na obciążenie chorego, a nie to, że zwłóknienie skóry i blizny nie mają wpływu na HRQoL.

Obecnie nie są dostępne żadne algorytmy mapowania umożliwiające konwersję instrumentów charakterystycznych dla EB (EBDASI, QoLEB i iscorEB), do EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, w celu oszacowania użyteczności.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (załącznik 15.1.) odnaleziono alternatywne wartości jakości życia chorych z DEB. Uznano, że jedynie dane z raportu *NICE HST28* są odpowiednie by mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie, przy czym wymagają one dodatkowo przeprowadzenia mapowania pomiędzy 6 stanami zdrowia z raportu *NICE* do 4 stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Z uwagi na zależność stanu zdrowia od procentowej powierzchni ciała pokrytej ranami (otwartymi) w obu analizach, mapowanie przeprowadzono zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 12.

Mapowanie stanów zdrowia między analizą *NICE HST28* a niniejszą analizą

Stan wyjściowy Stan wejściowy	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki	Przedział procentowego BSA pokrytego ranami otwartymi
HS1	100%	100%	n/d	n/d	<5%
HS2	n/d	n/d	25%	n/d	5 - 8%
HS3	n/d	n/d	25%	n/d	8 - 11%
HS4	n/d	n/d	25%	n/d	11 - 18%
HS5	n/d	n/d	25%	n/d	19 - 25%
HS6	n/d	n/d	n/d	100%	≥25%
Przedział procentowego BSA pokrytego ranami otwartymi	<2,1%	2,1 - 5,0%	5 - 25%	≥25%	n/d

Przykładowo, użyteczność stanu umiarkowanego to średnia ważono użyteczności przypisanych do stanów HS2 (25%), HS3 (25%), HS4 (25%) i HS5 (25%).

Wyniki użyteczności podsumowano na końcu niniejszego rozdziału (Tabela 13.).

Jakość życia określona w badaniu winietowym

Wartości użyteczności w stanach zdrowia zostały określone w analizie podstawowej na podstawie wyników badania winietowego, w którym wykorzystano narzędzia EQ-5D-3L (*Vignette study; Dane od Wnioskodawcy*). Badanie to przeprowadzono na populacji ogólnej Zjednoczonego Królestwa (n=1 463), zrekrutowanej za pośrednictwem platformy ankieter Qualtrics. Jako grupę wsparcia zrekrutowano także chorych z DEB i ich opiekunów za pośrednictwem brytyjskiej organizacji DEBRA.

Winiety dotyczące zdefiniowanych stanów zdrowia, osobno dla chorych dorosłych oraz dzieci, zostały opracowane w oparciu o procentowe pokrycie powierzchni ciała otwartymi ranami. W opisie winiet uwzględniono ponadto następujące cechy stanów zdrowia: liczbę i rozmiar ran, ból ogólny, swędzenie, liczbę godzin spędzonych dziennie na leczeniu ran i bólu podczas leczenia ran. Wszystkie wykorzystane materiały zostały zatwierdzone przez chorych, opiekunów chorych z DEB i lekarzy w ramach grup dyskusyjnych i ankiet rankingowych w celu zapewnienia jak najtrafniejszych opisów winiet przed rozpoczęciem gromadzenia danych [Vignette study].

Ostatecznie, po uwzględnieniu dodatkowych kryteriów dotyczących poprawności wprowadzonych danych, zebrano 1 139 poprawnie wypełnionych ankiet z 4 kwestionariuszami EQ-5D-3L, w tym 627 dot. perspektywy dziecka z DEB i 512 dot. perspektywy dorosłego z DEB oraz dodatkowo kilkadziesiąt niepełnych ankiet. Tak duża liczebność badanej populacji pozwoliła na uzyskanie zdecydowanie największej mocy statystycznej uzyskanych wyników, w porównaniu z innymi źródłami użyteczności w DEB, w tym na wyłącznie ankietach zebranych od chorych z DEB w tym badaniu (n=21 perspektywa dorosłych i n=2 perspektywa dzieci) [Vignette study]. Ponadto, to rozwiązanie nie wymaga przeprowadzania mapowania między stanami zdrowia (w porównaniu do danych z raportu *NICE HST28*). Warto podkreślić, że w przypadku mniej powszechnych schorzeń wytyczne NICE uznają za właściwe zastosowanie wartości użyteczności uzyskanych na podstawie badania ankieterowego przeprowadzonego wśród ogółu populacji, jeżeli inne źródła nie są dostępne [Ara 2011].

Wyniki kwestionariuszy zostały następnie zmapowane do wartości użyteczności z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D-3L (*Golicki 2010*). W analizie podstawowej wykorzystano wartości średnie z wszystkich poprawnie wypełnionych kwestionariuszy. W analizie wrażliwości wykorzystano oryginalne wyniki *Vignette study*, odpowiadające tym samym kwestionariuszom, zmapowanym przy użyciu brytyjskiego zestawu wartości EQ-5D-3L. Brytyjskie wartości użyteczności zostały również przedstawione w publikacji *Lewis 2026*.

Podsumowanie uwzględnionych użyteczności

Tabela 13.

Wartości użyteczności, uzyskane przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D, przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia, grupa wiekowa	Użyteczność	N	Źródło
Analiza podstawowa			
Bardzo łagodny, <18 lat		544	Vignette study (Dane od Wnioskodawcy), Golicki 2010
Łagodny, <18 lat		551	
Umiarkowany, <18 lat		544	
Ciężki, <18 lat		545	
Bardzo łagodny, ≥18 lat		666	
Łagodny, ≥18 lat		666	
Umiarkowany, ≥18 lat		663	
Ciężki, ≥18 lat		659	
Zgon	0,000	n/d	Założenie
Analiza wrażliwości - wariant 1			
Bardzo łagodny, <18 lat	0,443	544	Vignette study (Dane od Wnioskodawcy, Lewis 2026)
Łagodny, <18 lat	0,024	551	
Umiarkowany, <18 lat	-0,443	544	
Ciężki, <18 lat	-0,543	545	
Bardzo łagodny, ≥18 lat	0,491	666	
Łagodny, ≥18 lat	0,220	666	
Umiarkowany, ≥18 lat	-0,281	663	
Ciężki, ≥18 lat	-0,448	659	
Analiza wrażliwości - wariant 2			
Bardzo łagodny	0,560	n/d	NICE HST28 (12 miesięcy badania EASE, regresja OLS), założenie
Łagodny	0,560	n/d	
Umiarkowany	0,388	n/d	
Ciężki	0,077	n/d	
Analiza wrażliwości - wariant 3			
Bardzo łagodny	0,609	n/d	NICE HST28 (24 miesiące badania EASE, regresja GLM), założenie
Łagodny	0,609	n/d	
Umiarkowany	0,340	n/d	
Ciężki	0,118	n/d	

5.5.1. Jakość życia opiekunów rodzinnych

Biorąc pod uwagę, że DEB jest chorobą wyniszczającą, a chorzy wymagają dodatkowej pomocy w codziennych czynnościach, w analizie uwzględniono użyteczność rodzinnych opiekunów chorego.

W niniejszej analizie przyjęto, że chorzy w cięższych stanach zdrowia będą potrzebowali większej liczby opiekunów niż pacjenci w łagodniejszych stanach. Liczbę opiekunów rodzinnych wymaganych do opieki nad chorym w danym stanie zdrowia przyjęto na podstawie analizy *NICE HST28*. Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.).

Użyteczność opiekuna chorego w danym stanie zdrowia przyjęto na podstawie analizy *NICE HST28*. Wartości jakości życia opiekunów została zbadana za pomocą narzędzia kompromisu czasowego (TTO; ang. *time trade-off*). Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.).

Obniżenie jakości życia opiekunów względem jakości życia populacji ogólnej oszacowano uwzględniając takie same parametry wieku i płci dla porównywanych populacji. Na podstawie 55 opiekunów osób chorych na DEB w badaniu *Angelis 2022* przyjęto, że średni wiek opiekuna to wiek 43,3 lata, różnica wiekowa między chorymi a opiekunami to 20,3 lat, a 16,4% opiekunów jest płci męskiej. Średnia jakość życia w populacji ogólnej Polski o zadanych parametrach wieku i płci, oszacowana na podstawie badania *Golicki 2021* (Tabela 14.), została przypisana członkom rodziny niezwiązanym z opieką nad chorym oraz wszystkim opiekunom rodzinnym po śmierci chorego. Opiekunom przypisano śmiertelność ogólną, na podstawie *Tablic trwania życia 2025*.

Tabela 14.

Wartości użyteczności populacji ogólnej oszacowane na podstawie publikacji *Golicki 2021*

Grupa wiekowa	Populacja w badaniu Golicki 2021				Średnia wartość użyteczności
	N, kobiety	Średnia (SE), kobiety	N, mężczyźni	Średnia (SE), mężczyźni	
<18	n/d	n/d	n/d	n/d	0,982
18–24	218	0,981 (0,003)	238	0,985 (0,002)	0,982
25–34	306	0,973 (0,004)	311	0,978 (0,004)	0,974

Grupa wiekowa	Populacja w badaniu Golicki 2021				Średnia wartość użyteczności
	N, kobiety	Średnia (SE), kobiety	N, mężczyźni	Średnia (SE), mężczyźni	
35–44	352	0,966 (0,003)	302	0,969 (0,004)	0,966
45–54	317	0,924 (0,009)	295	0,947 (0,007)	0,928
55–64	418	0,908 (0,006)	379	0,890 (0,008)	0,905
65–74	297	0,845 (0,012)	228	0,880 (0,011)	0,851
75+	202	0,749 (0,016)	100	0,780 (0,022)	0,754

W przypadku wymagania więcej niż jednego opiekuna rodzinnego w danym stanie zdrowia przyjęto, że drugi opiekun doświadczałby 77% wpływu na jakość życia, względem głównego opiekuna. Założenie to przyjęto na podstawie analizy *NICE HST28*, w której bazowano na wynikach badania przeprowadzonego przez brytyjską organizację DEBRA. To badanie potwierdza potrzebę zaangażowania drugiego opiekuna w przypadku chorych z DEB w cięższych stanach zdrowia. W analizie wrażliwości przyjęto brak rozróżnienia na opiekuna pierwszorzędowego i drugorzędowego co do wpływu na jakość życia.

Tabela 15.
Parametry jakości życia opiekunów rodzinnych

Stan zdrowia	Liczba opiekunów rodzinnych doświadczających wpływu choroby na jakość życia	Użyteczność opiekuna głównego
Bardzo łagodny	0,50	0,850
Łagodny	0,50	0,850
Umiarkowany	1,07	0,753
Ciężki	1,78	0,640
Pozostali opiekunowie, populacja ogólna w wieku 43 lat, 16,4% płci męskiej	n/d	0,966

W analizie podstawowej jakość życia opiekunów zależy wyłącznie od stanu zdrowia chorego, tj. powyższe wartości przypisano opiekunom w każdym cyklu modelowania. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym jakość życia opiekuna zmienia się wraz z wiekiem chorego, zgodnie ze zmianą jakości życia populacji ogólnej wraz z wiekiem, zgodnie z populacją *Golicki 2021*. W tym wariantcie uwzględnione wartości jakości życia dotyczą opiekuna w momencie rozpoczęcia terapii.

5.6. 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 czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu czasowego do osiągnięcia wieku 101 lat jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu śmiertelnością. Oceniono, że przeżycie na zakończenie horyzontu czasowego wynosi [REDACTED] w kohorcie B-VEC oraz [REDACTED] w kohorcie BSC. W związku z zależnością wieku początkowego od podmodelu, horyzont czasowy uwzględnionych podmodeli, dla 3 grup wiekowych, wynosi odpowiednio [REDACTED]

Dożywotni horyzont czasowy jest odpowiedni z uwagi na to, że DEB jest chorobą genetyczną, której objawy pojawiają się często w okresie niemowlęcym lub dziecięcym, natomiast chory wymaga długotrwałego leczenia specjalistycznego przez całe życie.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru (5 oraz 10 lat), w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości, wydaje się być uzasadnione.

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. 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 sytuacji, 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.

5.7. 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.

6. Analiza kosztów

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

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce, 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 tym wnioskowanego *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe:

- ⊕ koszt leku,
- ⊕ koszty podania leku,
- ⊕ koszty leków wspomagających,
- ⊕ koszty leczenia objawów klinicznych,
- ⊕ koszty monitorowania oraz
- ⊕ koszty opatrywania ran.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych³ uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie: badań GEM-1/2, GEM-3, OLE, konsultacji z zagranicznymi ekspertami (Dane od Wnioskodawcy),

³ W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w *Analizie klinicznej* nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem; biorąc pod uwagę łagodny charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych w kluczowych badaniach klinicznych GEM-1/2 i GEM-3 oraz brak zaobserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem B-VEC, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione jako nieróżniące.

Statystyk NFZ, ChPL Vyjuvek®, Danych WHO, ChPL JUVIT D3®, wytycznych RACGP 2024, publikacji Eng 2021, Bruckner 2020, Głuszko 2023, Prior 2015, Kern 2023, Reimer 2020, Kułaga 2015, NFZ Raport Otyłość, raportu Debra 2023 oraz dodatkowych założeń.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ oraz średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2025]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie Informatora o umowach NFZ za 2026 rok i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Wycena średniej wartości punktu, w zależności od przyjętej formy opieki medycznej, na podstawie Informatora o umowach NFZ za 2026 rok

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - BADANIA GENETYCZNE - ŚWIADCZENIA DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ UDZIELANE OSOBOM DO UKOŃCZENIA 18 ROKU ŻYCIA	1,798
Świadczenia ambulatoryjne	1,760
Świadczenia szpitalne - Katalog produktów odrębnych - LECZENIE PĘCHERZOWEGO ODDZIELANIA SIĘ NASKÓRKA	1,775
J46 Duże choroby infekcyjne skóry	1,880
P05 Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)	1,960
P06 Mniejsze infekcje (w tym choroby immunologiczne)	1,960
P30 Infekcje wirusowe określone	1,960
P46 Duże choroby infekcyjne skóry < 18 r.ż.	1,960
P51 Posocznica o ciężkim przebiegu leczona zachowawczo	1,960
H60 Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy z pw	1,883
H61 Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy bez pw	1,885
H62F Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.	1,884
H63 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	1,885
H64 Mniejsze złamania lub zwichnięcia	1,886
H67 Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	1,887
PZH09 Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 18 r.ż.	1,960
PZH10 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej < 18 r.ż.	1,960
PZH11 Mniejsze złamania lub zwichnięcia < 18 r.ż.	1,960
H87 Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej	1,891

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
H42 Duże zabiegi na kończynie górnej	1,854
H43 Średnie zabiegi na kończynie górnej	1,796
PZH06 Duże zabiegi na kończynie górnej < 18 r.ż.	1,944
PZH07 Średnie zabiegi na kończynie górnej < 18 r.ż.	1,960
H31F Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 66 r.ż.	1,869
H32 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy	1,803
H33 Średnie zabiegi na kończynie dolnej	1,853
PZH03 Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.	1,948
PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.	1,937
PZH05 Średnie zabiegi na kończynie dolnej < 18 r.ż.	1,955
J32 Duże zabiegi skórne	1,802
J38 Ciężkie choroby dermatologiczne	1,906
PZJ04 Duże zabiegi skórne < 18 r.ż.	1,815
H72 Amputacje rozległe i duże	1,880
H74F Mniejsze amputacje < 66 r.ż.	1,884

6.1. Koszt leku Vyjuvek®

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz ceny jednostkowej leku.

6.1.1. Dawkowanie leków

BEREMAGENE GEPERPAVEC

Każda fiolka preparatu B-VEC zawiera 1 ml zawiesiny o nominalnym stężeniu 5×10^9 (5 miliardów) jednostek tworzących łysinkę (PFU, ang. *plaque-forming unit*) na ml. Zawiesinę zawierającą B-VEC miesza się z żelem o objętości 1,5 ml. Po wymieszaniu fiolka leku zawiera 5 miliardów PFU w całkowitej objętości 2,5 ml. Jednakże z każdej fiolki można wykorzystać maksymalnie 2,0 ml leku, z uwagi na to, że ostatnie 0,5 ml leku w fiolce jest zbyt trudne do wyciągnięcia przez strzykawkę. Ta pozostałość nie powinna być traktowana jako *wastage* [ChPL Vyjuvek®].

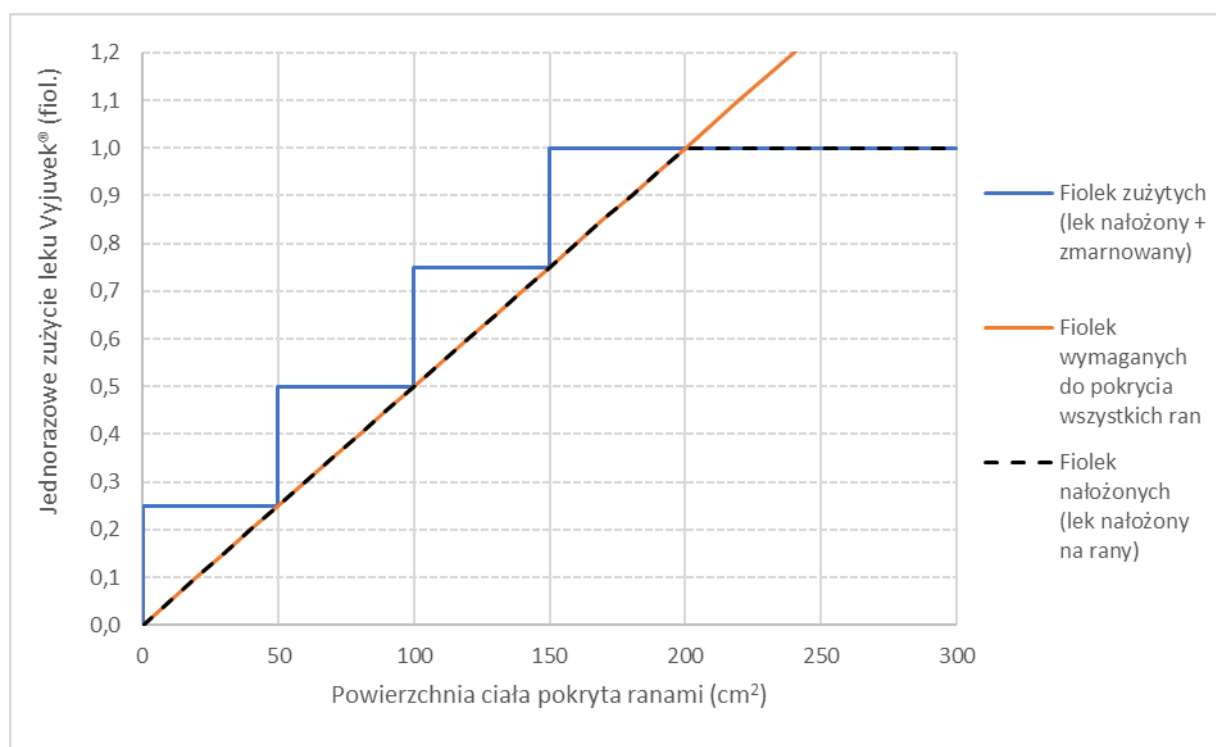
Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Vyjuvek®*, dawka beremagene geperpavec dla chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka zależy od całkowitej powierzchni otwartych ran chorego i wynosi 1 ml (2 miliardy PFU) na każde 100 cm² ran.

Pojedyncza fiolka pozwala na wypełnienie 4 strzykawek po 0,5 ml i wystarcza na pokrycie maksymalnie 200 cm² ran. Ponadto, z uwagi na bezpieczeństwo stosowania leku, maksymalne tygodniowe zużycie B-VEC wynosi 2,0 ml (1 pełna fiolka). Lek stosowany jest 1 raz w tygodniu. Taki schemat dawkowania była również stosowany u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Jedna strzykawka zawierająca lek może być zastosowana u wyłącznie jednego chorego. Zatem w przypadku chorych, u których całkowita powierzchnia ran otwartych wynosi mniej niż 200 cm², zużycie leku przekracza ilość leku wymaganą do pokrycia wszystkich ran, z uwagi na pozostałość leku w ostatniej przygotowanej strzykawce w przypadku pojedynczego podania leku. Przykładowo, chory z 80 cm² otwartych ran wymaga nałożenia 0,8 ml leku (1,6 strzykawek), natomiast w jego przypadku zostaną zużyte 2 strzykawki (0,5 fiolki), tj. druga strzykawka będzie wykorzystana w 60%, a pozostałe 40% będzie zmarnowane (traktowane jako *wastage*). Zużycie leku, w przypadku chorego biorącego udział w dzieleniu fiolki, zestawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 9.

Podsumowanie tygodniowego zużycia leku, w przypadku chorego biorącego udział w dzieleniu fiolki



W przypadku chorego niebiorącego udziału w dzieleniu fiołki, w ramach pojedynczego podania zużywana jest cała fiołka niezależnie od powierzchni ciała pokrytej ranami, tj. niewykorzystane strzykawki z lekiem będą traktowane jako *wastage*.

Zgodnie z założeniami modelu symulacyjnego w analizie podstawowej przyjęto, że 80% chorych będzie uczestniczyło w dzieleniu fiołki (załącznik 15.3.1.), tj. jeżeli w przypadku pojedynczego podania chory wymaga zużycia <4 strzykawek, pozostałe strzykawki zostaną wykorzystane przez innych chorych. Założenie to przyjęto w oparciu o:

- ⊗ oczekiwaną liczbę chorych stosujących leczenie B-VEC w Polsce - obecnie oraz w kolejnych latach od rozpoczęcia refundacji [Analiza wpływu na system ochrony zdrowia],
- ⊗ liczbę ośrodków, w których lek będzie przygotowywany do podania [REDACTED]
- ⊗ termin przydatności leku w formie po przygotowaniu do podania (6 tygodni w zamrożeniu) [ChPL Vyjuvek®],
- ⊗ zapotrzebowanie chorego na lek (zmienne w czasie; wyrażone w fioł./tydzień).

Zakładając optymalne rozporządzanie leczeniem pacjentów w ośrodkach i uznaniem słuszności oczekiwanych udziałów rynkowych leku Vyjuvek® w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, przeprowadzone obliczenia wskazują na możliwość wykorzystywania wszystkich strzykawek z lekiem na długo przed upływem terminem przydatności. Ponadto, pomimo zmniejszenia, wraz z czasem, zapotrzebowania chorego na lek, wniosek ten nie ulega zmianie, nawet kilkadziesiąt lat po rozpoczęciu refundacji, o ile corocznie diagnozuje się odpowiednią liczbę nowych chorych z DEB. Jednakże, z uwagi na możliwe odstępstwa od optymalizacji zarządzaniem leczeniem chorych, w analizie podstawowej przyjęto wariant konserwatywny, tj. 80% chorych będzie uczestniczyć w dzieleniu fiołki. Wartość ta jest spójna z innymi analizami ekonomicznymi dla leku Vyjuvek® we wnioskowanym wskazaniu (NICE ID3959).

W analizie wrażliwości założono natomiast, że chorzy w łagodniejszych stanach zdrowia będą częściej uczestniczyć w dzieleniu fiołki, zatem w stanach bardzo łagodnym i łagodnym przyjęto optymalizację u 90% chorych, a w stanach umiarkowanym i ciężkim 80%. Testowano również wariant optymalizacji fiołek u wszystkich chorych niezależnie od stanu zdrowia.

Na podstawie rozkładu zużycia leku w cyklu, uzyskanego przy pomocy modelu symulacyjnego, oszacowano średnią i błąd standardowy, w zależności od stanu zdrowia, grupy wiekowej oraz

roku leczenia (1. rok, 2. rok lub 3+ rok). Jeżeli w modelu symulacyjnym w danej grupie wiekowej w 2. lub 3. roku nie zaobserwowano żadnych chorych w danym stanie zdrowia (np. chorych w grupie <6 lat będących w 3. roku leczenia w stanie ciężkim), tej grupie przypisano dawkowanie oszacowane dla poprzedniego roku. Podsumowanie zużycia leku w cyklu modelu przedstawiono poniżej.

Tabela 17.

Liczba fiolek leku Vyjuvek® zużywanych w 13-tygodniowym cyklu, przyjęta w modelu Markowa; średnia (SE)

Grupa wiekowa, rok leczenia	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Analiza podstawowa - 80% chorych uczestniczy w dzieleniu fiołki				
<6 lat, 1. rok				
<6 lat 2. rok				
<6 lat, 3+ rok				
6 - 17, 1. rok				
6 - 17, 2. rok				
6 - 17, 3+ rok				
≥18 lat, 1. rok				
≥18 lat, 2. rok				
≥18 lat, 3+ rok				
Analiza wrażliwości - 90%/80% chorych w stanach bardzo łagodnym i łagodnym / umiarkowanym i ciężkim uczestniczy w dzieleniu fiołki				
<6 lat, 1. rok				
<6 lat 2. rok				
<6 lat, 3+ rok				
6 - 17, 1. rok				
6 - 17, 2. rok				
6 - 17, 3+ rok				
≥18 lat, 1. rok				
≥18 lat, 2. rok				
≥18 lat, 3+ rok				
Analiza wrażliwości – 100% chorych uczestniczy w dzieleniu fiołki				
<6 lat, 1. rok				
<6 lat 2. rok				
<6 lat, 3+ rok				
6 - 17, 1. rok				
6 - 17, 2. rok				
6 - 17, 3+ rok				
≥18 lat, 1. rok				

Grupa wiekowa, rok leczenia	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
≥18 lat, 2. rok				
≥18 lat, 3+ rok				
Analiza wrażliwości – rozkład podtypów DEB zgodny z badaniem GEM-3				
<6 lat, 1. rok				
<6 lat 2. rok				
<6 lat, 3+ rok				
6 - 17, 1. rok				
6 - 17, 2. rok				
6 - 17, 3+ rok				
≥18 lat, 1. rok				
≥18 lat, 2. rok				
≥18 lat, 3+ rok				

W analizie podstawowej wykorzystano wartości średnie natomiast w analizie wrażliwości dodatkowo testowano wariant minimalnego/maksymalnego dawkowania, w którym przyjęto wartości średnie (z analizy podstawowej) pomniejszone/powiększone o wartość błędu standardowego.

KOMPARATOR

Komparatorem leku Vyjuvek® jest w niniejszej analizie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Terapia B-VEC+BSC składa się z terapii lekiem Vyjuvek® jako dodatkiem do terapii lekami wspomagającymi w ramach BSC. Najlepsze leczenie wspomagające obejmuje stosowanie leków wspomagających, którymi w polskiej praktyce klinicznej są:

- ⊕ leki psychiatryczne,
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) – fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub klomipramina
 - benzodiazepiny, - klonazepam lub diazepam
- ⊕ środki przeciwbólowe, stosowane rutynowo,
 - ibuprofen,
 - gabapentyna,
 - opiaty – oksykodon, dihydrokodeina, metadon, fentanyl, buprenorfina, tramadol lub tapentadol,
- ⊕ leki przeciwswiądowe,
 - leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji – tietylperazyna,
 - leki przeciwhistaminowe drugiej generacji – bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna lub rupatadyna,
 - miejscowe kortykosteroidy - dipropionian beklometazonu,
- ⊕ środki przeczyszczające - bisakodyl oraz
- ⊕ antybiotyki miejscowe - kwas fusydowy.

Dawkowanie substancji czynnych przyjęto na podstawie danych WHO. Koszt leków wspomagających oszacowano w rozdziale 6.3.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Dawkowanie leków podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja czynna	Źródło danych	Dawkowanie (mg/dobę)	Droga podania
Beremagene geperpavec	ChPL Vyjuvek®	W zależności od całkowitej BSA pokrytej ranami; maksymalnie 4 miliardy PFU na tydzień (2,0 ml leku)	Naskórna, miejscowo
Fluoxetinum	WHO	20	Doustna
Paroxetinum	WHO	20	Doustna
Sertralinum	WHO	50	Doustna
Clomipramini hydrochloridum	WHO	100	Doustna
Clonazepamum	WHO	8	Doustna
Diazepamum	WHO	10	Doodbytnicza
Ibuprofenum	WHO	1 200	Doustna
Gabapentinum	WHO	1 800	Doustna
Oxycodoni hydrochloridum	WHO	75	Doustna
Dihydrocodeini tartras	WHO	150	Doustna
Methadoni hydrochloridum	WHO	25	Doustna
Fentanylum	WHO	0,6	Donosowa, dopoliczkowa, podjęzykowa, system transdermalny
Buprenorphinum	WHO	1,2	Podjęzykowa, system transdermalny
Tramadoli hydrochloridum	WHO	300	Doustna, domięśniowa, dożylna, podskórna lub w infuzji dożylniej
Tapentadolum	WHO	400	Doustna
Thiethylperazinum	WHO	13	Doustna
Bilastinum	WHO	20	Doustna
Cetirizine dihydrochloride	WHO	10	Doustna
Cetirizini dihydrochloridum	WHO	10	Doustna
Desloratadinum	WHO	5	Doustna
Levocetirizine	WHO	5	Doustna
Levocetirizini dihydrochloridum	WHO	5	Doustna
Loratadinum	WHO	10	Doustna
Rupatadinum	WHO	10	Doustna
Beclometasone	WHO	0,4	Wziewna
Bisacodylum	WHO	10	Doustna
Acidum fusidicum	WHO	1500	Naskórna

6.1.2. Cena leku Vyjuvek®

Obecnie lek Vyjuvek® 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 system ochrony zdrowia*. Uwzględniona w niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.

Cenę zbytu netto leku Vyjuvek® otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [REDAKTED] PLN [Dane od Wnioskodawcy]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 19.
Charakterystyka kosztowa leku Vyjuvek® (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku (zawartość opakowania)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt płatnika publicznego
Vyjuvek®, 5×10 ⁹ jednostek tworzących łysinkę w 1 ml zawiesiny oraz 1,5 ml podłoża żelowego (1 fiol. z zawiesiną oraz 1 fiol. z podłożem żelowym)	[REDAKTED]				

6.1.3. Koszt leku Vyjuvek®

W oparciu o cenę leku i dawkowanie, uwzględniające *compliance* na poziomie [REDAKTED] wyznaczono średni koszt w cyklu leczenia (w przypadku braku dyskontynuacji). Wartości, oszacowane w zależności od stanu zdrowia, grupy wiekowej oraz roku leczenia, wskazano w poniższej tabeli. Koszt ten jest całkowicie ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 20.
Koszt leku uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Grupa wiekowa, rok leczenia	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
<6 lat, 1. rok	[REDAKTED]			
<6 lat 2. rok				
<6 lat, 3+ rok				

Grupa wiekowa, rok leczenia	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
6 - 17, 1. rok				
6 - 17, 2. rok				
6 - 17, 3+ rok				
≥18 lat, 1. rok				
≥18 lat, 2. rok				
≥18 lat, 3+ rok				

6.2. Koszty przepisania i podania leku

Koszty przepisania i podania leku Vyjuvek®

Przyjęto, że chorzy będą otrzymywać lek w warunkach ambulatoryjnych. Raz w tygodniu chory będzie się stawiał w ambulatorium na wizytę, w ramach której zostanie podany B-VEC, a na leczone rany będą nałożone opatrunki. B-VEC powinien być nakładany przez personel medyczny, miejscowo, w postaci małych kropelek rozmieszczonych równomiernie (1 cm na 1 cm) w obrębie rany [ChPL Vyjuvek®].

Koszt takiej wizyty oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1* (kod: 5.34.00.0000011; wycena punktowa: 17) zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt podania leku oszacowano jako równy 29,91 PLN. Przyjęto, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego i dotyczy tygodni, w których chory wymaga nałożenia leku Vyjuvek®, tj. jest na aktywnej terapii (nie dyskontynuował) oraz posiada rany otwarte. Na podstawie rozkładu liczby podań leku w cyklu, uzyskanego przy pomocy modelu symulacyjnego, oszacowano średnią liczbę wizyt związanych z podaniem leku, w zależności od stanu zdrowia oraz roku horyzontu czasowego (1. rok, 2. rok lub 3+ rok).

Tabela 21.

Liczba podań leku Vyjuvek® w 13-tygodniowym cyklu, przyjęta w modelu Markowa; średnia (SE)

Grupa wiekowa, rok leczenia	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
<6 lat, 1. rok				
<6 lat 2. rok				
<6 lat, 3+ rok				
6 - 17, 1. rok				
6 - 17, 2. rok				
6 - 17, 3+ rok				
≥18 lat, 1. rok				

Grupa wiekowa, rok leczenia	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
≥18 lat, 2. rok				
≥18 lat, 3+ rok				

Koszty przepisania i podania leku Vyjuvek® w cyklu oszacowano jako iloczyn częstości podań w cyklu oraz kosztu jednostkowego wizyty ambulatoryjnej.

Koszty przepisania i podania leków wspomagających

W niniejszej analizie nie naliczano dodatkowego kosztu przepisania leków stosowanych w ramach BSC ze względu na dominującą doustną, dożyzkową, dopoliczkową lub naskórną⁴ formę podania tych leków (rozdział 6.3.).

Koszty przepisania i podania opatrunków

W ramach kosztów przepisania opatrunków nie uwzględniano żadnych dodatkowych kosztów, ze względu to, że uwagi do produktu rozliczeniowego *Okresowa kontrola z zaopatrzeniem w niezbędne wyroby medyczne* (Tabela 35.) stanowią, iż rozliczenie produktu obejmuje m.in. wizytę, zaplanowanie oraz wydanie zaopatrzenia w niezbędne wyroby medyczne na okres do 6 miesięcy, w ciągu 14 dni od wizyty oraz koszty transportu produktów stosowanych w leczeniu pęcherzowego oddzielania naskórka.

Natomiast koszty związane z nałożeniem opatrunków na ranę uwzględniono jako składową kosztów opatrywania ran (rozdział 6.6.2.).

⁴ m.in. system transdermalnym w przypadku plastrów

6.3. Koszty leków wspomagających

Zużycie zasobów

Badanie przekrojowe, w ramach którego za pośrednictwem globalnego rejestru EBCare ankietowano chorych z RDEB, opisano w publikacji *Eng 2021*. Odnotowywano m.in. jakie leki są stosowane przez chorych w odpowiednich stanach ciężkości choroby. Chorzy w ciężkim stanie znacznie częściej stosowali opiaty (52% vs 14%; p-value = 0,02) i gabapentynę (28% vs 0%; p-value = 0,02) w porównaniu z chorymi w stanie łagodnym. Wymagali oni również większej ilości leków przeciwbólowych stosowanych podczas zmiany opatrunków. Zaobserwowano tendencję do częstszego stosowania benzodiazepin wraz ze wzrostem ciężkości choroby, natomiast nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między częstością stosowania leków przeciwsładowych, środków przeczyszczających oraz antybiotyków miejscowych, a stanem ciężkości DEB.

W ramach leków wspomagających, stanowiących terapię BSC, uwzględniono leki wskazane w publikacji *Eng 2021*, tj. leki psychiatryczne, przeciwbólowe, przeciwsładowe, środki przeczyszczające i miejscowe antybiotyki⁵. Poniżej przedstawiono odsetek chorych stosujących wybrane rodzaje leków, który oszacowano w analizie podstawowej na podstawie wyników badania *Eng 2021*. Założono, że chorzy w stanie bardzo łagodnym nie wymagają stosowania żadnych leków wspomagających związanych z DEB.

Tabela 22.

Odsetek chorych z DEB, którzy stosują wybrane leki wspomagające w zależności od stanu zdrowia, przyjęty w analizie podstawowej

Leki wspomagające	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
leki psychiatryczne	n/d	n/d	n/d	n/d
SSRI/TCA	0%	14%	5%	14%
benzodiazepiny	0%	0%	5%	14%
środki przeciwbólowe, stosowane rutynowo	n/d	n/d	n/d	n/d
ibuprofen	0%	50%	63%	57%
gabapentyna	0%	0%	15%	29%
opiaty	0%	14%	23%	52%

⁵ W publikacji *Eng 2021* wskazano również miód leczniczy (Medihoney), natomiast jest on lekiem niezarejestrowanym w Polsce

Leki wspomagające	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
leki przeciwwiędrowe	n/d	n/d	n/d	n/d
leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji	0%	23%	18%	43%
leki przeciwhistaminowe drugiej generacji	0%	14%	10%	29%
miejscowe kortykosteroidy	0%	5%	13%	10%
środki przeczyszczające	0%	50%	38%	48%
antybiotyki miejscowe	0%	77%	65%	48%
Źródło, N	Założenie	Eng 2021, N=22	Eng 2021, N=40	Eng 2021, N=21

Założono, że tak zdefiniowana terapia BSC jest zgodna z leczeniem jakie otrzymywali chorzy w badaniu GEM-3.

W analizie wrażliwości częstość leków wspomagających (poza benzodiazepinami i środkami przeczyszczającymi, które przyjęto na podstawie *Eng 2021*) w stanach łagodny, umiarkowany i ciężki, przyjęto na podstawie opracowania *Debra 2023*, dot. chorych z EB. Dane te przedstawiono poniżej.

Tabela 23.

Odsetek chorych z DEB, którzy stosują wybrane leki wspomagające w zależności od stanu zdrowia, przyjęty w analizie wrażliwości

Leki wspomagające	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
leki psychiatryczne	n/d	n/d	n/d	n/d
SSRI/TCA	0%	1%	11%	18%
benzodiazepiny	0%	0%	5%	14%
środki przeciwbólowe, stosowane rutynowo	n/d	n/d	n/d	n/d
ibuprofen	0%	72%	73%	74%
gabapentyna	0%	0%	5%	26%
opiaty	0%	41%	22%	23%
leki przeciwwiędrowe	n/d	n/d	n/d	n/d
leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji	0%	12%	20%	46%
leki przeciwhistaminowe drugiej generacji	0%	12%	20%	46%
miejscowe kortykosteroidy	0%	12%	20%	46%
środki przeczyszczające	0%	50%	38%	48%
antybiotyki miejscowe	0%	5%	19%	51%

Koszt za DDD

Koszty leków wspomagających za DDD oszacowano na podstawie dawkowania poszczególnych substancji czynnych (rozdział 6.1.1.) oraz ich średnich kosztów za mg.

W przypadku leków refundowanych średni koszt za mg oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji leków, zawierających daną substancję czynną, oszacowanych na podstawie liczby zrefundowanych mg od maja 2025 roku do kwietnia 2026 roku według *danych refundacyjnych NFZ*. W pozostałych przypadkach (tj. miejscowych kortykosteroidów, środków przeczyszczających i antybiotyków miejscowych) przyjęto najniższy średni koszt za mg spośród prezentacji opublikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2025] dla danych substancji czynnych. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono poniżej.

Podsumowanie

Koszty leków wspomagających, w przypadku ich rutynowego stosowania, zestawiono w poniższej tabeli. Przedstawiono również podsumowanie kosztu terapii BSC w zależności od stanu zdrowia, oszacowanego na podstawie częstości stosowania wybranych leków w uwzględnionych stanach zdrowia (Tabela 22.). Przyjęto, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 24.
Podsumowanie kosztów leków wspomagających

Leki wspomagające	Koszt terapii (PLN/DDD)		Koszt terapii (PLN/cykl)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/ społeczna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/ społeczna
leki psychiatryczne				
SSRI/TCA				
benzodiazepiny				
środki przeciwbólowe, stosowane rutynowo				
ibuprofen				
gabapentyna				
opiaty				
leki przeciwsłabkowe				
leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji				

Leki wspomagające	Koszt terapii (PLN/DDD)		Koszt terapii (PLN/cykl)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/ społeczna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/ społeczna
leki przeciwhistaminowe drugiej generacji				
miejscowe kortykosteroidy				
środki przeczyszczające				
antybiotyki miejscowe				
Koszty leków wspomagających w zależności od stanu zdrowia				
Bardzo łagodny				
Łagodny				
Umiarkowany				
Ciężki				

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym leki wspomagające są kategorią nieróżniącą między ramionami leczenia.

6.4. Koszty leczenia objawów klinicznych

Częstość występowania objawów klinicznych, w zależności od stanu zdrowia, w którym znajduje się chory, została oszacowana w rozdziale 5.4.

Koszty leczenia objawów klinicznych uwzględniono jako jednorazowy koszt, naliczany w cyklu, w którym te objawy się pojawiają. Z uwagi na konstrukcję modelu przyjęto, że dany rodzaj komplikacji może wystąpić w danym cyklu maksymalnie 1 raz, natomiast różne rodzaje komplikacji mogą występować w tym samym cyklu.

Zużycie zasobów

Koszt jednostkowy leczenia infekcji, złamań, pseudosyndaktylii rąk, pseudosyndaktylii nóg oraz raka kolczystokomórkowego w cyklu oszacowano jako średni koszt świadczeń szpitalnych, ważonych liczbą hospitalizacji w 2024 roku [Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ]. Uwzględnione hospitalizacje podsumowano poniżej (Tabela 27.).

Koszt jednostkowy leczenia osteoporozy w cyklu oszacowano jako koszt comiesięcznych wizyt u fizjoterapeuty (założenie), wizyt ambulatoryjnych co 6 miesięcy [RACGP 2024], leków stosowanych zgodnie z zaleceniami postępowania w osteoporozie w Polsce (kwas alendronowy, risedronian sodu, cholekalcyferol lub denosumab) [Głuszko 2023] oraz koszt

hospitalizacji złamań wynikających z osteoporozy (Tabela 27.). Liczbę złamań, wymagających hospitalizacji, oszacowano w przypadku chorego z osteoporozą na podstawie badania *Prior 2015*. W publikacji tej przedstawiono wpływ grupy wiekowej i płci na ryzyko złamań związanych z osteoporozą. Kobiety w grupie wiekowej 75-85 lat są obciążone ryzykiem 31,8% co najmniej jednego złamania kości związanego z osteoporozą w horyzoncie 10-lat [Prior 2015]. Przyjmując tę kohortę za najbardziej reprezentatywną w kontekście chorych na osteoporozę oszacowano, że chory z osteoporozą doświadcza średnio 0,0095 złamań na cykl (przyjęto, że ryzyko złamania jest stałe w czasie).

Koszt jednostkowy leczenia anemii w cyklu oszacowano jako koszt wizyt ambulatoryjnych średnio raz na 3 tygodnie (założenie) oraz leków stosowanych w przypadku anemii, tj. leków immunomodulujących (cyklofosfamid, filgrastym lub cyklosporynę) i żelaza.

Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawów klinicznych

Dawkowanie uwzględnionych substancji czynnych podsumowano poniżej.

Tabela 25.

Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w leczeniu osteoporozy i anemii

Substancja czynna	Źródło danych	Dawkowanie (mg/dobę)	Droga podania
Leki immunomodulujące			
Cyclophosphamidum	Założenie (1 tabl./dobę)	50	Doustna
Filgrastimum	WHO	0,35	Dożylna
Ciclosporinum	WHO	250	Doustna
Żelazo			
Żelazo	Założenie (1 tabl. dobę)	30	Doustna
Leki stosowane w osteoporozie			
Acidum alendronicum	WHO	10	Doustna
Natrii risedronas	WHO	5	Doustna
Cholecalciferolum	ChPL JUVIT D3®	750 j.m.	Doustna
Denosumabum	WHO	0,33	Podskórna

Średni koszt za DDD terapii lekami immunomodulującymi oraz lekami na osteoporozę oszacowano na podstawie dawkowania poszczególnych substancji czynnych oraz ich średnich kosztów za mg, zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*. Uwzględniono przy tym udziały poszczególnych prezentacji leków, oszacowane na podstawie liczby zrefundowanych mg od maja 2025 roku do kwietnia 2026 roku według *danych refundacyjnych NFZ*. W przypadku żelaza przyjęto najniższy średni koszt za mg spośród prezentacji opublikowanych

na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2025]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono poniżej.

Tabela 26.

Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawów klinicznych

Leki wspomagające	Koszt terapii (PLN/DDD)		Koszt terapii (PLN/cykl)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/ społeczna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/ społeczna
Leki immunomodulujące				
Żelazo				
Leki stosowane w osteoporozie				

W analizie wrażliwości nie uwzględniano leków immunomodulujących w ramach leczenia anemii.

Koszty jednostkowe uwzględnionych świadczeń

Tabela 27.

Koszty hospitalizacji uwzględnione w ramach kosztów leczenia objawów klinicznych

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt hospitalizacji (PLN)	Liczba hospitalizacji w 2024 roku (Statystyki NFZ)	Średni (minimalny; maksymalny) koszt hospitalizacji (PLN)
Infekcje					
J46 Duże choroby infekcyjne skóry	5.51.01.0009046	2 439	4 586,28	7 791	6 296,31 (4 476,64; 18 539,64)
P05 Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)	5.51.01.0014005	5 566	10 909,36	9 949	
P06 Mniejsze infekcje (w tym choroby immunologiczne)	5.51.01.0014006	2 459	4 819,64	63 211	
P30 Infekcje wirusowe określone	5.51.01.0014030	4 045	7 928,20	32 164	
P46 Duże choroby infekcyjne skóry < 18 r.ż.	5.51.01.0014046	2 284	4 476,64	11	
P51 Posocznica o ciężkim przebiegu leczona zachowawczo	5.51.01.0014051	9 459	18 539,64	678	
Złamania w przypadku osteoporozy					
H60 Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy z pw	5.51.01.0008060	20 241	38 103,99	316	8 360,64 (3 328,57; 38 103,99)
H61 Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy bez pw	5.51.01.0008061	14 758	27 815,40	344	
H62F Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.	5.51.01.0008110	5 545	10 445,11	23 992	
H63 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	5.51.01.0008063	3 991	7 523,44	38 461	
H64 Mniejsze złamania lub zwichnięcia	5.51.01.0008064	1 765	3 328,57	7 191	
H67 Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	5.51.01.0008067	4 992	9 419,71	1 085	
PZH09 Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 18 r.ż.	5.51.01.0018056	6 617	12 969,32	2 071	
PZH10 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej < 18 r.ż.	5.51.01.0018057	4 767	9 343,32	9 640	
PZH11 Mniejsze złamania lub zwichnięcia < 18 r.ż.	5.51.01.0018058	2 104	4 123,84	4 221	
Całkowita lub częściowa pseudosyndaktylia dłoni					
H87 Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej	5.51.01.0008087	3 797	7 179,67	52 624	
H42 Duże zabiegi na kończynie górnej	5.51.01.0008042	5 768	10 691,52	30 726	

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt hospitalizacji (PLN)	Liczba hospitalizacji w 2024 roku (Statystyki NFZ)	Średni (minimalny; maksymalny) koszt hospitalizacji (PLN)
H43 Średnie zabiegi na kończynie górnej	5.51.01.0008043	2 482	4 456,97	39 254	7 275,71 (4 456,97; 13 925,51)
PZH06 Duże zabiegi na kończynie górnej < 18 r.ż.	5.51.01.0018053	7 164	13 925,51	2 369	
PZH07 Średnie zabiegi na kończynie górnej < 18 r.ż.	5.51.01.0018054	3 249	6 368,04	5 516	
Całkowita lub częściowa pseudosyndaktylia stopy					
H87 Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej	5.51.01.0008087	3 797	7 179,67	52 624	9 342,94 (7 179,67; 32 241,79)
H31F Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 66 r.ż.	5.51.01.0008106	14 615	27 315,64	4 444	
H32 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy	5.51.01.0008032	5 290	9 538,75	37 315	
H33 Średnie zabiegi na kończynie dolnej	5.51.01.0008033	4 158	7 704,90	26 038	
PZH03 Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.	5.51.01.0018050	16 551	32 241,79	2 634	
PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.	5.51.01.0018051	6 398	12 392,47	3 819	
PZH05 Średnie zabiegi na kończynie dolnej < 18 r.ż.	5.51.01.0018052	4 046	7 910,48	1 848	
Rak kolczystokomórkowy					
J32 Duże zabiegi skórne	5.51.01.0009032	3 851	6 940,53	20 893	8 682,24 (2 867,51; 13 439,39)
J38 Ciężkie choroby dermatologiczne	5.51.01.0009038	4 615	8 796,85	7 625	
PZJ04 Duże zabiegi skórne < 18 r.ż.	5.51.01.0018088	4 359	7 913,08	866	
H72 Amputacje rozległe i duże	5.51.01.0008072	7 150	13 439,39	9 196	
H74F Mniejsze amputacje < 66 r.ż.	5.51.01.0008112	1 522	2 867,51	1 301	

W analizie podstawowej przyjęto średnie koszty hospitalizacji, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant minimalnych/maksymalnych kosztów. Koszty hospitalizacji ponoszone są przez płatnika publicznego.

Przyjęto, że wizyty ambulatoryjne i wizyty u fizjoterapeuty będą rozliczane w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011) (wycena punktowa: 44) obejmującego procedurę *89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Koszt wizyty oszacowano jako równy 77,43 PLN. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Podsumowanie kosztów leczenia objawów klinicznych

Podsumowanie kosztów jednostkowych leczenia objawów klinicznych (w przypadku ich wystąpienia w danym cyklu) przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Koszty leczenia objawów klinicznych w cyklu (PLN)

Objawy kliniczne	Koszt w perspektywie płatnika publicznego	Koszt w perspektywie wspólnej/społecznej	Źródło
Infekcje			Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
Anemia			Wykaz leków refundowanych, MP 2025, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ, WHO, Prior 2015, założenie
Osteoporoza			Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Statystyki NFZ, Wykaz leków refundowanych, Informator o umowach NFZ, WHO, RACGP 2024, Głuszko 2023, założenie
Pseudosyn-daktylia rąk			Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
Pseudosyn-daktylia nóg			Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
Rak kolczysto-komórkowy			Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ

W analizie wrażliwości testowano również wariant, w którym koszty leczenia objawów klinicznych nie należą do kategorii kosztów różniących.

6.5. Koszty monitorowania

6.5.1. Koszty monitorowania terapii BSC

Zużycie zasobów związane z monitorowaniem chorego w ramach najlepszego leczenia wspomagającego, w zależności od stanu zdrowia, przyjęto na podstawie raportu *NICE HST28*. Liczba wizyt szpitalnych w miesiącu została oszacowana na podstawie ustrukturyzowanej ankiety eksperckiej. Wynika z niej, że wraz ze wzrostem ciężkości choroby wzrasta liczba wizyt szpitalnych.

Tabela 29.

Zużycie zasobów monitorowania terapii BSC przyjęte w analizie podstawowej na podstawie *NICE HST28*

Stan zdrowia <i>NICE HST28</i>	Średnia miesięczna liczba wizyt szpitalnych
HS1	0,28
HS2	0,32
HS3	0,40
HS4	0,50
HS5	0,68
HS6	0,83

Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.).

Przyjęto, że wizyty szpitalne będą rozliczane w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011) (wycena punktowa: 44) obejmującego procedurę *89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Koszt wizyty oszacowano jako równy 77,43 PLN. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Koszty monitorowania terapii BSC podsumowano poniżej.

Tabela 30.

Podsumowanie kosztów monitorowania terapii BSC w analizie podstawowej (PLN)

Parametr	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Liczba wizyt szpitalnych w cyklu				
Koszty monitorowania terapii BSC w cyklu (PLN)				

W analizie wrażliwości testowano częstość wizyt monitorujących na podstawie opracowania *Debra 2023*, dot. chorych z EB, oraz dodatkowych założeń. Częstość wizyt szpitalnych w stanie bardzo łagodnym przyjęto jako 2-krotnie mniejszą niż w stanie łagodnym.

Tabela 31.

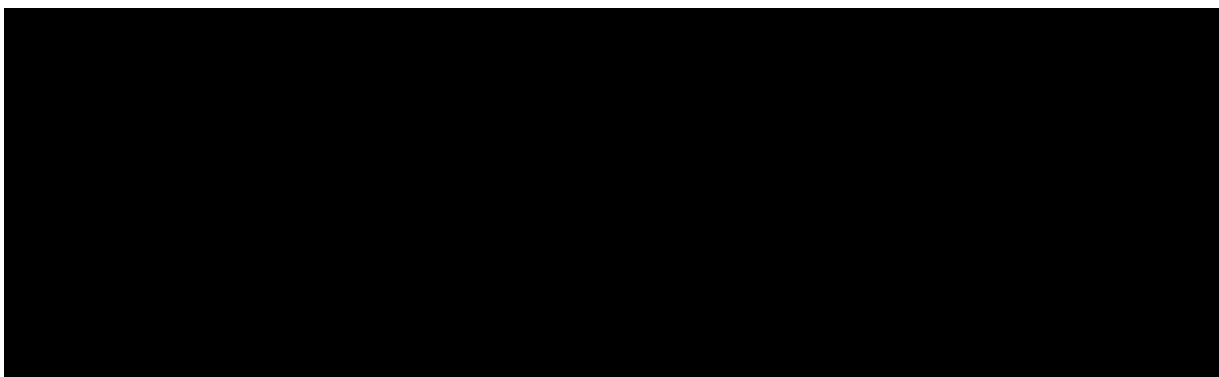
Zużycie zasobów monitorowania terapii BSC przyjęte w analizie wrażliwości na podstawie *Debra 2023*

Kategoria częstości (założenie)	Częstość, wizyt na tydzień	Łagodny (n=67)*	Umiarkowany (n=94)*	Ciężki (n=27)*
Raz w tygodniu	1,0000	0%	3%	11%
Kilka razy w miesiącu (2-4 razy w miesiącu)	0,6899	0%	3%	22%
Raz na miesiąc	0,2300	1%	4%	8%
Kilka razy w roku (2-9 razy w roku)	0,1054	28%	55%	41%
Raz na rok	0,0192	25%	20%	8%
Rzadziej niż raz na rok (0,5 razy w roku)	0,0096	46%	13%	11%
Średnia częstość, wizyt na tydzień		0,02	0,04	0,26
Średnia częstość, wizyt na cykl		0,27	0,53	3,44

*w oszacowaniu uwzględniono odpowiedzi inne niż "nieznana częstość"

6.5.2. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z opisem programu lekowego dla leku Vyjuvek® (*Program lekowy*) przy kwalifikacji do programu lekowego wykonuje się następujące badania:



Koszty jednostkowe uwzględnionych badań oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, *Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie* oraz *Informatora o umowach NFZ*.

Tabela 32.

Koszty jednostkowe badań uwzględnionych w ramach kwalifikacji do programu lekowego

Zakres monitorowania	Lista	Kod procedury	Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Koszt (PLN)
Zakres monitorowania	Zakres	Produkt		Wartość punktowa produktu	Koszt (PLN)
Łącznie					

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę wszystkie wymienione wyżej badania, łączny koszt kwalifikacji do programu lekowego wynosi [REDACTED] i jest ponoszony przez płatnika publicznego w 1. cyklu horyzontu czasowego w przypadku kohorty B-VEC + BSC.

6.5.3. Koszty monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z opisem programu lekowego dla leku Vyjuvek® (*Program lekowy*) w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym [REDACTED] wykonuje się następujące badania:

--	--	--	--	--	--

Koszty jednostkowe uwzględnionych badań oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Informatora o umowach NFZ*.

Tabela 33.

Koszty jednostkowe badań uwzględnionych w ramach monitorowania w programie lekowym

Zakres monitorowania	Lista	Kod procedury	Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Koszt (PLN)

Koszt monitorowania w programie lekowym wynosi [REDACTED] i jest ponoszony przez płatnika publicznego w cyklach odpowiadających wielokrotności okresu [REDACTED] od rozpoczęcia horyzontu czasowego w przypadku chorych będących na aktywnej terapii lekiem Vyjuvek®, tj. w przypadku żywej kohorty B-VEC+BSC przed dyskontynuacją.

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

6.6. Koszty opatrywania ran

6.6.1. Koszty opatrunków

Formalne i nieformalne potrzeby w zakresie opieki nad chorymi mogą być rozległe i obejmować częste mycie i opatrywanie ran, zwłaszcza w cięższych postaciach choroby, w których proces ten jest najbardziej obciążający.

Od sierpnia 2019 chorzy z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka mają bezpłatny dostęp do opatrunków oraz dodatkowych wyrobów medycznych, zdefiniowanych w *Zarządzeniu leczenie szpitalne 102/2019/DSOZ, Załącznik nr 4 (17a)*.

Tabela 34.
Wyroby medyczne, które otrzymują chorzy z EB w Polsce

Grupa	Grupa produktów
1	Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (żywność wysokoenergetyczna) i środki spożywcze zastępujące całodzienną dietę - w przypadku niedoborów energetycznych oraz zaburzeń przelęgania i wchłaniania występujących jako powikłanie choroby podstawowej – z wyłączeniem środków spożywczych zaspokajających zapotrzebowanie organizmu przy intensywnym wysiłku fizycznym (zwłaszcza sportowców)
1a	wysokobiałkowy, wysokoenergetyczny preparat płynny, doustny
2	Środki pomocnicze: preparaty do usuwania opatrunków i przylepców stosowanych w prewencji i leczeniu ran i owrzodzeń w przebiegu choroby podstawowej
2a	produkt przeznaczony do bezbolesnego usuwania przylepca ze skóry
3	Wyroby medyczne i produkty lecznicze wykorzystywane w procesie prewencji i leczenia pacjentów z pęcherzowym oddzielaniem naskórka
3a	igły jednorazowego użytku
3b	jednorazowe rękawiczki jałowe i niejłowe
3c	podkłady i serwety do zmiany opatrunków
3d	materiały z włókniny absorbującej
3e	serwety nieprzylepne
3f	zestawy do zmiany opatrunków/opatrywania ran
3g	kompresy jałowe włókninowe
3h	kompresy niejłowe włókninowe
3i	preparat do odkażania skóry
4	Preparaty i płyny dezynfekcyjne do płukania ran w przebiegu choroby podstawowej oraz do stosowania w obrębie zamkniętych powłok (produkty lecznicze niezależnie od postaci i wyroby medyczne)
4a	podchloryny
4b	oktanidyna
4c	sól fizjologiczna w opakowaniach > 100 ml
5	Produkty lecznicze i wyroby medyczne do prewencji uszkodzeń rogówki, zapaleń oraz zwyrodnień rogówki stanowiących powikłanie choroby podstawowej – stosowane wyłącznie z dopuszczeniem zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego w okulistyce (leki oczne)
5a	krople i żele z hialuronianem sodu i/lub ektoiną
5b	bezbiałkowy dializat zawierający liczne składniki o małej masie cząsteczkowej (do 5000 Daltonów) pochodzące z surowicy i komórek krwi cieląt
6	Wyroby medyczne do opatrunków stosowanych w prewencji i leczeniu ran wynikających z choroby podstawowej: bandaże, gąbki, opaski, przylepce, siatki opatrunkowe, rękawy medyczne i odzież utrzymująca opatrunki, w tym opatrunki objęte obwieszczeniem o wykazie wyrobów medycznych refundowanych
6a	elastyczna miękka opaska do podtrzymywania opatrunków typu PehaFIX, PehaHaft,
6b	rękawy opatrunkowe
6c	opatrunki w formie elementów odzieży
6d	opatrunki wielofunkcyjne zawierające Surfaktant 68

W związku z powyższym, koszty dodatkowych wyrobów medycznych poza specjalistycznymi opatrunkami, tj. bandaży, opasek, przylepców, rękawów opatrunkowych, preparatów i płynów dezynfekcyjnych, igieł jednorazowego użytku, a także żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i odzieży utrzymującej opatrunki, przyjęto jako zerowe, uwzględnione w ramach kosztów opatrunków.

Zaopatrzenie chorych z DEB w niezbędne wyroby medyczne odbywa się w trybie ambulatoryjnym, a rozliczane jest na podstawie poniższych świadczeń (oba świadczenia są rozliczane łącznie).

Tabela 35.

Produkty, dedykowane chorym z EB, rozliczane w celu zaopatrzenia chorych w opatrunki

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wart. pkt.	Źródło	Uwagi	produkt dedyk.
Okresowa kontrola z zaopatrzeniem w niezbędne wyroby medyczne	5.52.01.0001536	1 000	Zarządzenie leczenie szpitalne 74/2026/DSOZ Załącznik nr 2 Katalog produktów odrębnych	- do rozliczenia wyłącznie z produktem 5.53.01.0001650 w sytuacji konieczności zastosowania u świadczeniobiorcy produktów stosowanych w leczeniu pęcherzowego oddzielania naskórka lub podejrzenia tej choroby - obejmuje: wizytę, zaplanowanie oraz wydanie zaopatrzenia w niezbędne produkty na okres do 6 miesięcy, w ciągu 14 dni od wizyty, na podstawie informacji dla lekarza wg wzoru z załącznika 17b do zarządzenia	n/d
Produkty stosowane w leczeniu pęcherzowego oddzielania naskórka (lub podejrzenia tej choroby kodowanego rozpoznaniem ICD-10: Q81.9)	5.53.01.0001650	1	Zarządzenie leczenie szpitalne 74/2026/DSOZ Załącznik nr 3 Katalog do sumowania	- obejmuje wyroby medyczne stosowane w leczeniu pęcherzowego oddzielania naskórka wymienione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; - obejmuje wyroby medyczne / produkty lecznicze / żywność specjalnego przeznaczenia medycznego stosowane pomocniczo w leczeniu pęcherzowego oddzielania naskórka wymienione w załączniku nr 17a do zarządzenia	5.52.01.0001536

Zużycie zasobów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty jednostkowe opatrunków

koszty opatrunków wyceniano w oparciu o *Wykaz leków refundowanych* (lista A3). Opatrunki stosowane we wskazaniu *Epidermolysis bullosa* są obecnie finansowane w aptece na receptę i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie do limitu finansowania. Ze względu na dużą liczbę prezentacji do uśrednionej wyceny opatrunków wykorzystano jedynie podstawy grup limitowych:

- ⊕ 261.1, Opatrunki do ran z wysiękiem - opatrunki alginianowe,
- ⊕ 261.2, Opatrunki do ran z dużym wysiękiem - o właściwościach absorpcji płynu wysiękowego bezpośrednio do wnętrza struktury włókna,
- ⊕ 261.3, Opatrunki do ran z wysiękiem - o właściwościach umożliwiających zachowanie stałego, wilgotnego środowiska wewnątrz rany dzięki wykorzystaniu budowy lipidowej,
- ⊕ 261.5, Opatrunki do ran z wysiękiem - piankowe z warstwami funkcjonalnymi,
- ⊕ 261.7, Opatrunki niechłonne do ran podatnych na uszkodzenie – piankowe przekazujące wysięk do opatrunku wtórnego, posiadające warstwy funkcjonalne,
- ⊕ 261.8, Opatrunki niechłonne do ran podatnych na uszkodzenie – siatkowe przekazujące wysięk do opatrunku wtórnego, posiadające dodatkowe właściwości funkcjonalne,

- ⊗ 261.9, Opatrunki do ran z wysiękiem - z pianki poliuretanowej z kalaminą lub cynkiem oraz kohezyjną opaską kompresyjną,
- ⊗ 261.10, Opatrunki do mechanicznego oczyszczania rany - z mikrowłókniny z kwasem hialuronowym i fosfolipidami,
- ⊗ 261.11, Opatrunki do ran z wysiękiem i podatnych na uszkodzenie – piankowe posiadające hydrożelową warstwę kontaktową,
- ⊗ 262.1, Opatrunki wysokochłonne do ran z wysiękiem – o właściwościach wysokiej absorpcji i retencji wysięku dzięki wykorzystaniu superabsorbentu,
- ⊗ 262.2, Opatrunki wysokochłonne do ran z wysiękiem – o właściwościach wysokiej absorpcji i retencji wysięku dzięki wykorzystaniu superabsorbentu, posiadające silikonową warstwę kontaktową,
- ⊗ 263.1, Opatrunki do ran wymagających aktywnego oczyszczania – o działaniu płuczającym i absorpcyjnym,
- ⊗ 264.1, Opatrunki chłonne do ran zakażonych z wysiękiem - piankowe z zawartością PHMB,
- ⊗ 264.2, Opatrunki niechłonne do ran zakażonych – z substancją przeciwdrobnoustrojową w postaci srebra nanokrystalicznego,
- ⊗ 264.3, Opatrunki niechłonne do ran zakażonych - siatkowe zawierające PVP-jod i glikol polietylenowy,
- ⊗ 264.5, Opatrunki do ran zakażonych ze srebrem metalicznym,
- ⊗ 265.1, Opatrunki wysokochłonne do ran zakażonych z wysiękiem o właściwościach żelujących, absorbujących lub zatrzymujących wysięk w strukturze włókna - ze srebrem,
- ⊗ 265.2, Opatrunki wysokochłonne do ran zakażonych z wysiękiem - piankowe z warstwami funkcjonalnymi i srebrem,
- ⊗ 265.3, Opatrunki do ran zakażonych z wysiękiem - z aktywnym węglem i srebrem,
- ⊗ 267.1, Opatrunki do ran z wysiękiem bez cech infekcji - zawierające kolagen,
- ⊗ 267.2, Opatrunki hydrokoloidowe do ran bez cech infekcji, z wysiękiem – o właściwościach żelujących w kontakcie z wysiękiem,
- ⊗ 268.1, Opatrunki do ran wymagających odpowiedniego poziomu uwodnienia – o właściwościach nawilżających i absorpcyjnych.

Udział wybranych rodzajów opatrunków ważono popularnością używania ich przez chorych z EB w opracowaniu *Debra 2023*. W tym celu wymagana była normalizacja, aby udziały wybranych grup limitowych sumowały się do 100%.

Średni koszt za 1 cm² opatrunku wynosi

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe oszacowanie wyceny
przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Produkty, dedykowane chorym z EB, rozliczane w celu zaopatrzenia chorych w opatrunki

Prezentacja, podstawa grupy limitowej	EAN	Numer grupy limitowej	Dawka (cm ² /opak.)	Koszt (PLN)		Udział chorych stosujących daną grupę opatrunków (Debra 2023)	Udział znormalizowany (cm ²)	Koszt (PLN/cm ²)	
				Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/społeczna			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/społeczna
Suprasorb A, opatrunek z alginianu wapnia, sterylny, 10x20 cm, opatrunek, 200 cm ²	5060786981486	261.1	200	19,34	19,34			0,097	0,097
Aquacel Foam 20x20 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrofiber, 400 cm ²	0768455123858	261.2	400	51,91	51,91			0,130	0,130
UrgoTul Absorb Border 13x13 cm, opatrunek na rany, 169 cm ²	3546895518123	261.3	169	22,64	22,64			0,134	0,134
Allevyn Adhesive 22,5x22,5 cm, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 22,5cm x 22,5cm, 506.25 cm ²	5000223416799	261.5	100	30,18	30,18			0,302	0,302
L-Mesitran Foam 10x10 cm, opatrunek specjalistyczny, 100 cm ²	8717249681557	261.7	100	15,76	15,76			0,158	0,158
Adaptic 7,6x40,6 cm, opatrunek, 308.56 cm ²	4054596950238	261.8	308,56	39	39			0,126	0,126
CoFlex TLC Calamine Lite 10x550 cm, opatrunek, 5500 cm ²	0724004611832	261.9	5500	116,64	116,64			0,021	0,021
Clean WND 15x20 cm, opatrunek specjalistyczny, 300 cm ²	8681349103939	261.10	300	21,41	21,41			0,071	0,071
HydroTac comfort 12,5x12,5 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 156.25 cm ²	4049500736534	261.11	225	11,88	11,88			0,076	0,076
ConvaMax Superabsorber nieprzylepny 20x20 cm, opatrunek, 400 cm ²	6940610106485	262.1	800	48,21	48,21			0,060	0,060
RespoSorb Silicone Border 12,5x12,5 cm, opatrunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 156.25 cm ²	4052199579498	262.2	500	17,84	17,84			0,036	0,036

Prezentacja, podstawa grupy limitowej	EAN	Numer grupy limitowej	Dawka (cm ² /opak.)	Koszt (PLN)		Udział chorych stosujących daną grupę opatrunków (Debra 2023)	Udział znormalizowany (cm ²)	Koszt (PLN/cm ²)	
				Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/społeczna			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/społeczna
HydroClean advance 7,5x7,5cm, opatrunek hydroaktywny z mechanizmem płuczaco-absorpcyjnym, 56.25 cm ²	4052199 242934	263.1	56,25	32,06	32,06			0,570	0,570
Kliniderm Foam PHMB 20x20 cm, opatrunek, 400 cm ²	8715343 026977	264.1	400	49,27	49,27			0,123	0,123
Acticoat Flex 3 20x40 cm, opatrunek o rozmiarach 20cm x 40cm pokryty nanokrystalicznym srebrem, 800 cm ²	0040565 124872	264.2	800	99,6	99,6			0,125	0,125
Inadine 9,5x9,5 cm, opatrunek, 90.25 cm ²	4054596 954670	264.3	90,25	13,69	13,69			0,152	0,152
Atrauman Ag, 10x20, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 200 cm ²	4052199 287928	264.5	200	29,79	29,79			0,149	0,149
Aquacel AG+ Extra wzmocniony opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	0076845 5132034	265.1	225	51,23	51,23			0,228	0,228
Allevyn Ag Sacrum 22x22 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa na okolicę krzyżową o rozmiarze 22cm x 22cm zawierająca sulfadiazynę, 484 cm ²	5000223 461898	265.2	484	64,64	64,64			0,134	0,134
Mepilex Ag 17,5x17,5 cm, opatrunek, 306.25 cm ²	7332430 941381	265.3	306,25	47,61	47,61			0,155	0,155
Fibracol Plus 10,2x22,2 cm, opatrunek, 226.44 cm2	0405459 6955363	267.1	226,44	138,67	138,67			0,612	0,612
Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy 15x15 cm, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylny, 225 cm ²	0768455 157259	267.2	225	16	16			0,071	0,071
Aqua-Gel 12x24 cm, opatrunek hydrożelowy, 288 cm ²	5900656 000070	268.1	288	23,06	23,06			0,080	0,080
Średnia									

[illegible]

Podsumowanie oszacowania kosztów opatrunków (na cykl) w grupach wiekowych i stanach zdrowia (PLN)

[illegible]

6.6.2. Koszty opieki formalnej

Zużycie zasobów

W ramach kosztów związanych z podaniem opatrunków uwzględniono, że chorzy z DEB będą częściowo sami opatrywali swoje rany, korzystali z nieformalnej opieki swoich opiekunów lub korzystali z formalnej opieki pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej.

Średni czas opiekuna formalnego przeznaczony na pomoc w opatrzeniu ran w cyklu oszacowano na podstawie analizy *NICE HST28*.

Tabela 43.

Średni czas pracy opiekuna formalnego przeznaczony na zmianę opatrunków chorego, uwzględniony w raporcie *NICE HST28*

Stan zdrowia NICE HST28	Miesięczna liczba godzin poświęconych przez opiekuna formalnego na zmianę opatrunków
HS1	0,21
HS2	0,27
HS3	4,80
HS4	5,76
HS5	19,44
HS6	30,24

Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.).

Koszt godziny opieki formalnej

Przyjęto, że godzina poświęcona na opatrywanie ran jest jednoznaczna wycenie rozliczanej w ramach świadczenia *PZ25 Założenie opatrunku na ranę - inne* (kod: 5.35.00.0000025) (wycena punktowa: 17) lub świadczenia *PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1* (kod: 5.35.00.0000011) (wycena punktowa: 9) [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. W związku z tym, że EB jest chorobą, która wymaga opatrywania chorego przez całe jego życie uznano, że opieka formalna nad chorym powinna odbywać się głównie w warunkach domowych. Wizyta domowa pielęgniarki POZ wiąże się ze zwiększeniem wyceny punktowej uwzględnionych świadczeń - cena wizyty pielęgniarskiej realizowanej w miejscu zamieszkania lub pobytu świadczeniobiorcy korygowana jest o współczynnik 1,3 w stosunku do ceny wizyty pielęgniarskiej realizowanej w warunkach ambulatoryjnych [Zarządzenie podstawowa opieka zdrowotna]. Koszt godziny zmiany opatrunków przez opiekuna formalnego uwzględniono w

wariancie podstawowym jako realizację świadczenia PPW1 (38,89 PLN), natomiast realizację świadczenia PZ25 (20,59 PLN) testowano w analizie wrażliwości. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Tabela 44.

Koszty świadczeń dotyczących zmiany opatrunków przez opiekuna formalnego

Nazwa JGP	Kod JGP	Grupa JGP	Wartość punktowa	Koszt AOS (PLN)	Koszt wizyta domowa (PLN)
Założenie opatrunku na ranę - inne	5.35.00.0000025	PZ25	17	29,91	38,89
Świadczenie pielęgniarstwa lub położnej 1	5.34.00.0000011	PPW1	9	15,84	20,59

Podsumowanie

Koszty związane z pracą opiekuna formalnego oszacowano w oparciu o liczbę godzin pracy opiekuna formalnego przeznaczoną na zmianę opatrunków w cyklu (Tabela 43.) oraz średni koszt godziny pracy opiekuna formalnego (Tabela 44.).

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniano żadnych kosztów dotyczących podania opatrunków w ramach opieki nieformalnej oraz samodzielnego opatrywania ran.

Podsumowanie kosztów opieki formalnej w uwzględnionych stanach zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.

Podsumowanie kosztów opieki formalnej

Parametr	Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Liczba godzin poświęconych przez opiekuna formalnego na zmianę opatrunków w cyklu				
Koszty opieki formalnej w cyklu (PLN)				

6.7. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne ponoszone w cyklu modelu zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w zależności od grupy wiekowej i stanu, w jakim przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą chorych w grupie wiekowej <6 lat, którzy znajdują się w stanie łagodnym i pozostają na aktywnej terapii.

Tabela 46.

Podsumowanie kosztów różniących ponoszonych na porównywane technologie medyczne w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	B-VEC + BSC	BSC
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leku		
Koszty przepisania i podania leku		
Koszty leków wspomagających		
Koszty leczenia objawów klinicznych		
Koszty monitorowania		
Koszty opatrunków		
Całkowite koszty leczenia w cyklu		
Perspektywa wspólna/społeczna		
Koszt leku		
Koszty przepisania i podania leku		
Koszty leków wspomagających		
Koszty leczenia objawów klinicznych		
Koszty monitorowania		
Koszty opatrunków		
Całkowite koszty leczenia w cyklu		

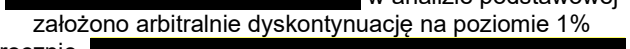
7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 47.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Parametry podstawowe modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości są regulowane przez Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni	alter	5-letni	Horyzont czasowy w analizie podstawowej został określony jako dożywotni (do osiągnięcia przez kohortę wieku 101 lat)	Założenie, Tablice trwania życia 2025
		alter	10-letni		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	244 821	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (tygodni)	13,00	n/d	n/d	n/d	Założenie
Uwzględnione grupy wiekowe	Wszystkie grupy wiekowe	alter	Chorzy w wieku <6 lat	W analizie podstawowej rozkład grup wiekowych przyjęto na podstawie danych jednostkowych badania GEM-3 dot. populacji ITT (n=31). W analizie wrażliwości testowano jak uwzględnienie wyłącznie najmłodszych chorych wpływałoby na wyniki opłacalności	Guide 2022, Badanie GEM-3 (Dane od Wnioskodawcy), założenie
Udział chorych w wieku początkowym <6 lat		n/d	n/d		
Udział chorych w wieku początkowym 6-17 lat		n/d	n/d		
Udział chorych w wieku początkowym ≥18 lat		n/d	n/d		
Wiek początkowy w danej grupie wiekowej	Średni wiek w pop. ITT badania GEM-3	alter	Minimalny wiek		Badanie GEM-3 (Dane od Wnioskodawcy)
		alter	Maksymalny wiek		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średni wiek początkowy w grupie wiekowej <6 lat		n/d	n/d		
Średni wiek początkowy w grupie wiekowej 6-17 lat		n/d	n/d		
Średni wiek początkowy w grupie wiekowej ≥18 lat		n/d	n/d		
Udział płci męskiej	64,5%	min	50%	20 chorych w populacji ITT badania GEM-3 (n=31) było płci męskiej. W analizie wrażliwości testowano równomierny rozkład płci	Guide 2022, założenie
Udział populacji DDEB i RDEB przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	GEM-3	W analizie wrażliwości przyjęto rozkład podtypów DEB zgodny z badaniem GEM-3 (30 / 1 chorych z RDEB / DDEB) zarówno w modelu ekonomicznym jak i w modelu symulacyjnym	Bruckner 2020, Guide 2022
Udział populacji RDEB	63,1%	n/d	n/d	Do badania opisanego w publikacji <i>Bruckner 2020</i> zrekrutowano 53 chorych o podtypie RDEB i 31 chorych o podtypie DDEB	Bruckner 2020
Udział populacji DDEB	36,9%	n/d	n/d		
Liczba opiekunów rodzinnych	Tabela 15.	n/d	n/d	Liczbę opiekunów rodzinnych wymaganych do opieki nad chorym w danym stanie zdrowia przyjęto na podstawie analizy <i>NICE HST28</i> . Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą <i>NICE</i> w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.)	<i>NICE HST28</i> , założenia
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	NICE HST28	Rozkład liczby chorych w przedziałach 0-10%; 10-30% i >30% powierzchni ciała pokrytej ranami w publikacji <i>Bruckner 2020</i> przypisano w analizie podstawowej do początkowego rozkładu chorych w stanach łagodnym, umiarkowanym i ciężkim (założono, że żaden chory nie znajduje się początkowo w stanie bardzo łagodnym). W alternatywnych scenariuszach analizy wrażliwości	Bruckner 2020, <i>NICE HST28</i> , <i>Debra 2023</i> , <i>Eng 2021</i>
		alter	Debra 2023		
		alter	Eng 2021		
Początkowy udział chorych w stanie bardzo łagodnym	0,0%	n/d	n/d		Bruckner 2020, założenie

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Początkowy udział chorych w stanie łagodnym	21,2%	n/d	n/d	początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęto na podstawie analizy <i>NICE HST28</i> (równomierny rozkład w stanach HS1-6; dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia do stanów przyjętych w niniejszej analizie; Tabela 12.), raportu Debra (dot. wszystkich chorych z DEB) oraz badania <i>Eng 2021</i> (dot. wyłącznie chorych z RDEB)	
Początkowy udział chorych w stanie umiarkowanym	29,0%	n/d	n/d		
Początkowy udział chorych w stanie ciężkim	49,8%	n/d	n/d		
Źródło przejść między stanami w kohorcie B-VEC	Wyniki modelu symulacyjnego na podstawie analizy badania GEM, kohorta B-VEC	n/d	n/d	Tabela 1.	<i>Badanie GEM-1/2, GEM-3, OLE, Konsultacje z zagranicznymi ekspertami (Dane od Wnioskodawcy), ChPL Vyjuvek®, Bruckner 2020, Eng 2021, Reimer 2020, założenia</i>
Źródło przejść między stanami w kohorcie BSC	Wyniki modelu symulacyjnego na podstawie analizy badania GEM, kohorta Placebo	n/d	n/d	Tabela 2.	
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji B-VEC	1% rocznie	alter		 w analizie podstawowej założono arbitralnie dyskontynuację na poziomie 1% rocznie. 	<i>NICE HST28, Założenie, Badanie GEM-1/2, GEM-3 (Dane od Wnioskodawcy)</i>
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji B-VEC w cyklu	0,25%	n/d	n/d	  	
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji BSC	0,00%	n/d	n/d	n/d	

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Modelowanie efektywności klinicznej po przerwaniu leczenia B-VEC					
Śmiertelność DEB przyjęta zgodnie z podejściem	Petrof 2022 - krzywe KM dla DDEB, RDEB-NS i RDEB-S	alter	NICE HST28 - zwiększona śmiertelność podtypu RDEB-S	Ze względu na to, że krzywa dla populacji DDEB z badania <i>Petrof 2022</i> jest porównywalna ze śmiertelnością populacji ogólnej, wszystkim stanom zdrowia w populacji DDEB przypisano w analizie podstawowej śmiertelność ogólną. W populacji RDEB zastosowano natomiast zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w stanach 1) bardzo łagodnym, 2) łagodnym, 3) umiarkowanym i 4) ciężkim, przypisując śmiertelność jako 1) średnią między śmiertelnością ogólną a RDEB-NS, 2) śmiertelność RDEB-NS; 3) średnią między śmiertelnością RDEB-NS a RDEB-S, 4) śmiertelność RDEB-S. W analizie wrażliwości śmiertelność modelowano zgodnie z podejściem analizy NICE HST28, tj. przyjęto, że 2,43% populacji DEB stanowi RDEB-S, w przypadku której 30-dniowe prawdopodobieństwo zgonu wynosi 0,0028; w przypadku pozostałej populacji DEB śmiertelność przypisano jako równą śmiertelności ogólnej. W ramach analizy wrażliwości testowano również wariant uwzględnienia wyłącznie śmiertelności raka kolczystokomórkowego, w ramach zwiększonej śmiertelności RDEB-NS i RDEB-S względem śmiertelności ogólnej	<i>Petrof 2022, NICE HST28, Dane od Wnioskodawcy</i>
		alter	Dane KM dot. śmiertelności z powodu raka kolczystokomórkowego w RDEB-NS i RDEB-S		
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan inny niż ciężki	Wykładniczy	alter	Weibulla	Do krzywych KM, dla populacji RDEB-S i RDEB-NS, z badania <i>Petrof 2022</i> dopasowano krzywe parametryczne. Krzywa cechująca się najlepszym dopasowaniem, zgodnie z kryteriami AIC i BIC, została wykorzystana w analizie podstawowej (Rysunek 3.), natomiast pozostałe krzywe testowano w analizie wrażliwości	<i>Petrof 2022</i>
		alter	Lognormalny		
		alter	Loglogistyczny		
		alter	Gompertza		
		alter	Gamma uogólniony		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan ciężki	Gomperta	alter	Wykładniczy		
		alter	Weibulla		
		alter	Lognormalny		
		alter	Loglogistyczny		
		alter	Gamma uogólniony		
Śmiertelność opiekuna chorego	śmiertelność ogólna	n/d	n/d	Przypisano śmiertelność ogólną Polski, dla zadanych parametrów wieku i płci, na podstawie <i>Tablic trwania życia 2025</i> . Charakterystykę opiekunów przyjęto na podstawie 55 opiekunów osób chorych na DEB w badaniu <i>Angelis 2022</i>	<i>Tablice trwania życia 2025, Angelis 2022</i>
Częstość komplikacji przyjęta na podstawie	Eng 2021	alter	Debra 2023 i Eng 2021	W analizie uwzględniono te rodzaje komplikacji, których częstość można zmniejszyć w przypadku stosowania terapii B-VEC. W ramach komplikacji odwracalnych (występujących w danym cyklu) uwzględniono zatem infekcje, anemię oraz osteoporozę. W ramach komplikacji nieodwracalnych (pojawiających się po raz pierwszy w danym cyklu) uwzględniono pseudosyndaktylię rąk i stóp oraz raka kolczystokomórkowego. Częstość występowania komplikacji przypisano, w zależności od stanu zdrowia, na podstawie publikacji <i>Eng 2021</i> (Tabela 10.). W analizie wrażliwości testowano alternatywną częstość występowania infekcji, pseudosyndaktylii oraz SCC, na podstawie opracowania <i>Debra 2023</i> (Tabela 11.)	<i>Eng 2021, Debra 2023</i>
Parametry jakości życia					
Jakość życia chorych uwzględniona na podstawie	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-5D-	alter	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-5D-3L brytyjski zestaw wartości	Wyniki badania winietowego przeprowadzonego na populacji ogólnej zostały wykorzystane w analizie podstawowej. Wykorzystano polski zestaw wartości EQ-5D-3L (<i>Golicki 2010</i>). W analizie wrażliwości wykorzystano	<i>Vignette study (Dane od Wnioskodawcy, Lewis 2026), NICE HST28, Golicki 2010</i>

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	3L polski zestaw wartości	alter	NICE HST28, regresja OLS	oryginalne wyniki, odpowiadającej brytyjskiemu zestawowi wartości. Testowano również warianty opisane w raporcie <i>NICE HST28</i> , na podstawie badania EASE. Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.)	
		alter	NICE HST28, regresja GLM		
QoL, wiek <6 lat, stan bardzo łagodny		n/d	n/d		<i>Vignette study (Dane od Wnioskodawcy), Golicki 2010</i>
QoL, wiek <6 lat, stan łagodny		n/d	n/d		
QoL, wiek <6 lat, stan umiarkowany		n/d	n/d		
QoL, wiek <6 lat, stan ciężki		n/d	n/d		
QoL, wiek 6-17 lat, stan bardzo łagodny		n/d	n/d		
QoL, wiek 6-17 lat, stan łagodny		n/d	n/d		
QoL, wiek 6-17 lat, stan umiarkowany		n/d	n/d		
QoL, wiek 6-17 lat, stan ciężki		n/d	n/d		
QoL, wiek ≥18 lat, stan bardzo łagodny		n/d	n/d		
QoL, wiek ≥18 lat, stan łagodny		n/d	n/d		
QoL, wiek ≥18 lat, stan umiarkowany		n/d	n/d		
QoL, wiek ≥18 lat, stan ciężki		n/d	n/d		
QoL opiekuna, stan bardzo łagodny	0,850	n/d	n/d	Jakość życia opiekuna chorego w danym stanie zdrowia przyjęto na podstawie analizy <i>NICE HST28</i> . Z uwagi na	<i>NICE HST28, Angelis 2022, Golicki 2021</i>

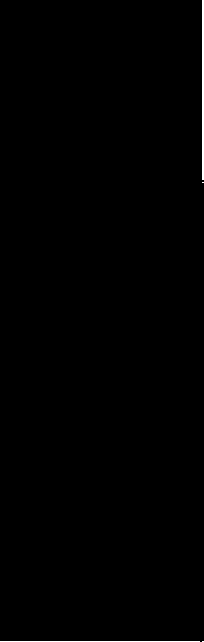
Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
QoL opiekuna, stan łagodny	0,850	n/d	n/d	różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.). Założono, że uwzględnione wartości jakości życia dotyczą opiekuna w momencie rozpoczęcia terapii. Na podstawie 55 opiekunów osób chorych na DEB w badaniu <i>Angelis 2022</i> przyjęto, że średni wiek opiekuna to wiek 43,3 lata, różnica wiekowa między chorymi a opiekunami to 20,3 lat, a 16,4% opiekunów jest płci męskiej. Średnia jakość życia w populacji ogólnej Polski o zadanych parametrach wieku i płci, oszacowana na podstawie badania <i>Golicki 2021</i> , została przypisana członkom rodziny niezwiązanym z opieką nad chorym oraz wszystkim opiekunom rodzinnym po śmierci chorego	
QoL opiekuna, stan umiarkowany	0,753	n/d	n/d		
QoL opiekuna, stan ciężki	0,640	n/d	n/d		
Jakość życia drugorzędnych opiekunów uwzględniona	Jako 77% jakości życia głównego opiekuna	alter	Tak samo jak jakość życia głównego opiekuna	W przypadku wymagania więcej niż jednego opiekuna rodzinnego w danym stanie zdrowia (Tabela 15.) testowano alternatywne założenia co do obciążenia drugorzędного opiekuna obniżoną jakością życia - w analizie podstawowej bazowano na założeniach analizy <i>NICE HST28</i> , natomiast w analizie wrażliwości przyjęto brak rozróżnienia na opiekuna pierwszorzędного i drugorzędного co do wpływu na jakość życia	<i>NICE HST28, założenie</i>
Jakość życia opiekunów zależna od ich wieku	Nie	alter	Tak	W analizie podstawowej jakość życia opiekunów zależy wyłącznie od stanu zdrowia chorego. W analizie wrażliwości przyjęto, że jakość życia opiekunów zmienia się wraz z ich wiekiem, proporcjonalnie do zmieniającej się z wiekiem jakości życia w populacji ogólnej Polski	<i>Golicki 2021, założenie</i>
Parametry kosztowe					
CZN leku Vyjuvek®, 5×10 ⁹ jednostek tworzących tysinkę w 1 ml zawiesiny oraz 1,5 ml podłoża żelowego (PLN)		n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Dawkowanie B-VEC	1 fiolka na 200 cm ² BSA	n/d	n/d	Zgodnie z ChPL Vyjuvek® 1 ml leku pokrywa 100 cm ² powierzchni ciała, zatem 1 fiolka (4 strzykawki po 0,5 ml = 2,0 ml) wystarcza na pokrycie maksymalnie 200 cm ² ran. Dawkowanie leku jest zatem proporcjonalne do powierzchni ciała pokrytego ranami, przy ograniczeniu, że maksymalne tygodniowe zużycie B-VEC wynosi 200 cm ² (1 fiolka). Lek stosowany jest 1 raz w tygodniu	ChPL Vyjuvek®
Opcja wastage	80% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki	alter	90%/80% chorych w stanie łagodnym/ciężkim uczestniczy w dzieleniu fiolki	W analizie podstawowej przyjęto, że 80% chorych będzie uczestniczyło w dzieleniu fiolki, tj. jeżeli w przypadku pojedynczego podania chory wymaga zużycia <4 strzykawek, pozostałe strzykawki zostaną wykorzystane przez innych chorych, natomiast w przypadku pozostałych 20% chorych pojedyncze podanie leku wiąże się ze zużyciem całej fiolki leku, tj. niewykorzystane strzykawki z lekiem będą utylizowane. W analizie wrażliwości założono, że chorzy w łagodniejszych stanach zdrowia (<5% powierzchni ciała pokrytej ranami) będą częściej uczestniczyć w dzieleniu fiolki (90%). Testowano również wariant optymalizacji fiolek u wszystkich chorych	Założenie
		alter	100% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki		
Zużycie leku (na podstawie modelu symulacyjnego)	Średnie	alter	Minimalne	Na podstawie rozkładu zużycia leku w cyklu, uzyskanego przy pomocy modelu symulacyjnego, oszacowano średnią i błąd standardowy, w zależności od stanu zdrowia oraz roku horyzontu czasowego (1. rok, 2. rok lub 3+ rok). W analizie podstawowej wykorzystano wartości średnie (Tabela 17.), natomiast w analizie wrażliwości testowano wartości średnie pomniejszone/powiększone o wartość błędu standardowego	Wyniki modelu symulacyjnego (Dane od Wnioskodawcy)
		alter	Maksymalne		
Liczba podań leku w cyklu (na podstawie modelu symulacyjnego)	Średnia	n/d	n/d	Na podstawie rozkładu liczby podań leku w cyklu, uzyskanego przy pomocy modelu symulacyjnego, oszacowano średnią (Tabela 21.), w zależności od stanu zdrowia oraz roku horyzontu czasowego (1. rok, 2. rok lub 3+ rok)	Wyniki modelu symulacyjnego (Dane od Wnioskodawcy)

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt przypisania i podania leku - podanie w ambulatorium (PLN)	29,91	n/d	n/d	Przyjęto, że wszyscy chorzy będą otrzymywać lek w warunkach ambulatoryjnych	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Uwzględnienie leków wspomagających	Tak, na podstawie Eng 2021	alter	Tak, na podstawie Debra 2023 i Eng 2021	W ramach leków wspomagających, stanowiących terapię BSC, uwzględniono leki psychiatryczne, przeciwbólowe, przeciwsłabowe, środki przeczyszczające oraz miejscowe antybiotyki, których koszty oszacowano, w przypadku leków refundowanych, na podstawie Wykazu leków refundowanych, oraz na podstawie MP 2025, w pozostałych przypadkach. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie danych WHO. Testowano alternatywne źródła częstości zużycia leków wspomagających w zależności od stanu zdrowia chorego (Tabela 23.), jak również wariant, w którym leki wspomagające są kategorią nieróżniącą między ramionami leczenia	Eng 2021, Debra 2023, Wykaz leków refundowanych, MP 2025, WHO, założenie
		alter	Nie		
Koszty leczenia komplikacji	Średnie	alter	Minimalne	W analizie podstawowej przyjęto średnie koszty świadczeń szpitalnych, ważonych liczbą hospitalizacji w 2024 roku. W analizie wrażliwości przyjęto minimalne (maksymalne) koszty świadczeń szpitalnych. Testowano również wariant nieuwzględniania kosztów komplikacji w niniejszej analizie	Założenie
		alter	Maksymalne		
		alter	Koszty nieróżniące		
Jednostkowy koszt leczenia infekcji w cyklu (PLN)	6 296,31	n/d	n/d	Przyjęto średni koszt hospitalizacji, rozliczanych w ramach grup JGP: J46, P05, P06, P30, P46, P51, ważony liczbą hospitalizacji w 2024 roku (Tabela 27.). Założono, że chorzy, u których występują infekcje wymagają jednej hospitalizacji w cyklu	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
Uwzględnienie leków immunomodulujących w ramach leczenia anemii	Tak, u wszystkich chorych	alter	Nie	n/d	Założenie
Jednostkowy koszt leczenia anemii w cyklu (PLN; w	2 228,06	n/d	n/d	Przyjęto, że chorzy z anemią stosują leki immunomodulujące (cyklofosfamid, filgrastym lub	Wykaz leków refundowanych, MP

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
perspektywie płatnika publicznego)				cyklosporynę), żelazo oraz średnio raz na 3 tygodnie wymagają wizyty ambulatoryjnej (W11, Świadczenie specjalistyczne 1-go typu). Koszty leków oszacowano, w przypadku leków refundowanych, na podstawie Wykazu leków refundowanych, oraz na podstawie MP 2025, w pozostałych przypadkach. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie danych WHO	2025, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ, WHO
Jednostkowy koszt leczenia anemii w cyklu (PLN; w perspektywie wspólnej/społecznej)	2 335,38	n/d	n/d		
Liczba złamań wymagających hospitalizacji w cyklu, w przypadku chorego z osteoporozą	0,0095	n/d	n/d	Na podstawie badania <i>Prior 2015</i> przyjęto, że kobiety w grupie wiekowej 75-85 lat są obciążone ryzykiem 31,8% co najmniej jednego złamania kości związanego z osteoporozą w horyzoncie 10-lat. Przyjęto tę kohortę za najbardziej reprezentatywną w kontekście chorych na osteoporozę	<i>Prior 2015, założenie</i>
Jednostkowy koszt leczenia osteoporozy w cyklu (PLN; w perspektywie płatnika publicznego)	380,63	n/d	n/d	Przyjęto średni koszt hospitalizacji (po złamaniu kończyny lub miednicy w cyklu), rozliczanych w ramach grup JGP: H60, H61, H62F, H63, H64, H67, PZH09, PZH10, PZH11, ważony liczbą hospitalizacji w 2024 roku (Tabela 27.). Ponadto naliczono koszt comiesięcznych wizyt u fizjoterapeuty, wizyt ambulatoryjnych co 6 miesięcy oraz leków stosowanych zgodnie z zaleceniami postępowania w osteoporozie w Polsce (kwas alendronowy, risedronian sodu, cholekalcyferol lub denosumab). Koszty leków oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie danych WHO	Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Statystyki NFZ, Wykaz leków refundowanych, Informator o umowach NFZ, WHO, RACGP 2024, Głuszko 2023, założenie
Jednostkowy koszt leczenia osteoporozy w cyklu (PLN; w perspektywie wspólnej/społecznej)	427,53	n/d	n/d		
Jednostkowy koszt leczenia pseudosyndaktylii rąk w cyklu (PLN)	7 275,71	n/d	n/d	Przyjęto średni koszt hospitalizacji, rozliczanych w ramach grup JGP: H87, H42, H43, PZH06, PZH07, ważony liczbą hospitalizacji w 2024 roku (Tabela 27.)	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
Jednostkowy koszt leczenia pseudosyndaktylii stóp w cyklu (PLN)	9 342,94	n/d	n/d	Przyjęto średni koszt hospitalizacji, rozliczanych w ramach grup JGP: H87, H31F, H32, H33, PZH03, PZH04, PZH05, ważony liczbą hospitalizacji w 2024 roku (Tabela 27.)	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Jednostkowy koszt leczenia raka kolczystokomórkowego w cyklu (PLN)	8 682,24	n/d	n/d	Przyjęto średni koszt hospitalizacji, rozliczanych w ramach grup JGP: J32, J38, PZJ04, H72, H74F, ważony liczbą hospitalizacji w 2024 roku (Tabela 27.)	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
Źródło częstości wizyt szpitalnych w uwzględnionych stanach zdrowia	NICE HST28	alter	Debra 2023	W analizie podstawowej liczbę wizyty szpitalnych w cyklu oszacowano na podstawie analizy NICE HST28. Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.). W analizie wrażliwości wykorzystano odpowiedzi ankietowanych chorych na EB w stanach łagodny-ciężki na podstawie opracowania Debra 2023; założono także, że wizyty szpitalne w stanie łagodnym są 2-krotnie częstsze niż w stanie bardzo łagodnym	NICE HST28, Debra 2023, założenie
Koszt wizyty szpitalnej (PLN)	77,43	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)		n/d	n/d	n/d	Program lekowy, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, Informator o umowach NFZ

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszty monitorowania w programie lekowym (PLN;  		n/d	n/d	n/d	Program lekowy, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Koszty opatrunków oszacowane na podstawie					
Źródło czasu pielęgniarstwa przeznaczonego na opatrywanie ran chorego	NICE HST28	alter	Debra 2023	Czas pielęgniarstwa przeznaczony na pomoc w opatrzeniu ran w cyklu oszacowano na podstawie analizy NICE HST28. Z uwagi na różnice między niniejszą analizą a analizą NICE w kontekście zdefiniowanych stanów zdrowia, dokonano odpowiedniego mapowania stanów zdrowia (Tabela 12.)	NICE HST28, założenie

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt domowej wizyty pielęgniarki POZ (PLN)	38,89	min	20,59	Przyjęto, że w ramach godzinnej pomocy choremu w zmianie opatrunków przez pielęgniarkę POZ, uwzględniane jest Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1 (PPW1; analiza podstawowa) lub Założenie opatrunku na ranę (PZ25; wariant minimalny). Wycenę świadczenia realizowanego w domu skorygowano o współczynnik 1,3 w stosunku do ceny wizyty realizowanej w warunkach ambulatoryjnych	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie podstawowa opieka zdrowotna, Informator o umowach NFZ

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie parametrów modelu symulacyjnego.

Tabela 48.
Dane wejściowe do modelu symulacyjnego i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru w modelu symulacyjnym	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło danych do zakresu zmienności
Długość cyklu (tygodnie)	13,0	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (liczba cykli)	12,0	1. rok - cykl 1-4; 2. rok - cykl 5-8; 3. rok - cykl 9-12	Założenie
Liczba symulowanych chorych	1 000	n/d	Założenie
Rozkład grup wiekowych	jednorodny	wyjściowe prawdopodobieństwo uzyskania każdej z 3 grup wiekowych (<6 lat, 6-17 lat i ≥18 lat) wynosi 1/3	Założenie
Wyjściowy rozkład stanów zdrowia w grupach wiekowych	jednorodny, poza stanem bardzo łagodnym	Wyjściowe prawdopodobieństwo uzyskania stanu łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego wynosi 1/3. Założono wyjściowo brak chorych w stanie bardzo łagodnym; nie oczekuje się, że będą oni szukać pomocy w leczeniu DEB	Założenie
BSA w grupie wiekowej <6 lat (cm ²)		BSA oszacowano w oparciu o wzór Du Bois, bazujący na wzroście i masie ciała. Średni wzrost i masę ciała dla populacji RDEB przypisano na podstawie siatek centylowych przedstawionych w publikacji Reimer 2020. Średni wzrost i masę	Reimer 2020, Kułaga 2015, NFZ Raport Otyłość, Bruckner

Parametr	Wartość parametru w modelu symulacyjnym	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło danych do zakresu zmienności
BSA w grupie wiekowej 6-17 lat (cm ²)		ciała dla populacji DDEB, w grupach wiekowych <6 lat i 6-17 lat przypisano na podstawie danych dla populacji ogólnej dzieci (<i>Kułaga 2015</i>). W populacji dorosłych z DDEB średni wzrost przyjęto na podstawie 18-letnich dzieci (<i>Kułaga 2015</i>), natomiast średnią masę ciała oszacowano w oparciu o średnie BMI dorosłej populacji ogólnej w Polsce (<i>NFZ Raport Otyłość</i>). Wartości uśredniono w oparciu o udział populacji RDEB i DDEB (63,1% / 36,9%; <i>Bruckner 2020</i>) oraz rozkład płci (M 64,5% / F 35,5%; GEM-3)	2020, Badanie GEM-3 (Dane od Wnioskodawcy)
BSA w grupie wiekowej ≥18 lat (cm ²)			
Liczba ran w zależności od stanu zdrowia	Tabela 70.	Powierzchnię ciała chorego pokrytą ranami przewlekłymi oraz nawracającymi określono jako podzieloną na odpowiednią ilość ran, w celu realistycznego odzwierciedlenia symulowanego chorego	Eng 2021, Założenie

Parametr	Wartość parametru w modelu symulacyjnym	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło danych do zakresu zmienności
Okres od otwarcia, po którym rana nawracająca staje się przewlekła (tygodnie)	8	Zgodnie z definicją rany przewlekłej	Eng 2021
Maksymalna powierzchnia ran leczona w ramach pojedynczego podania (cm ²)	200	Jeżeli łączna powierzchnia ran wynosi >200 cm ² , maksymalna dawka leku (4 strzykawki po 0,5 ml) nakładana jest na 200 cm ² ran w najcięższym stanie (w ocenie klinicysty). W modelu symulacyjnym przyjęto, że w takim przypadku w pierwszej kolejności leczone będą rany przewlekłe, a w drugiej kolejności rany nawracające	ChPL Vyjuvek®
Opcja wastage	80% chorych uczestniczy w dzieleniu fiołki	W analizie podstawowej przyjęto, że 80% chorych będzie uczestniczyło w dzieleniu fiołki, tj. jeżeli w przypadku pojedynczego podania chory wymaga zużycia <4 strzykawek, pozostałe strzykawki zostaną wykorzystane przez innych chorych, natomiast w przypadku pozostałych 20% chorych pojedyncze podanie leku wiąże się ze zużyciem całej fiołki leku, tj. niewykorzystane strzykawki z lekiem będą utylizowane. W analizie wrażliwości założono, że chorzy w łagodniejszych stanach zdrowia (<5% powierzchni ciała pokrytej ranami) będą częściej uczestniczyć w dzieleniu fiołki (90%). Testowano również wariant optymalizacji fiołek u wszystkich chorych	Założenie
Compliance B-VEC			

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Tabela 49.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	B-VEC+BSC	BSC
Całkowite koszty leczenia		
Koszt leku		
Koszty przepisania i podania leku		
Koszty leków wspomagających		
Koszty leczenia objawów klinicznych		
Koszty monitorowania		
Koszty opatrunków		
LY		
QALY		

Tabela 50.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa wspólna

Kategoria	B-VEC+BSC	BSC
Całkowite koszty leczenia		
Koszt leku		
Koszty przepisania i podania leku		
Koszty leków wspomagających		
Koszty leczenia objawów klinicznych		
Koszty monitorowania		
Koszty opatrunków		
LY		
QALY		

Tabela 51.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa społeczna

Kategoria	B-VEC+BSC	BSC
Całkowite koszty leczenia		
Koszt leku		
Koszty przepisania i podania leku		
Koszty leków wspomagających		
Koszty leczenia objawów klinicznych		
Koszty monitorowania		
Koszty opatrunków		
LY		
QALY		

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

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej.

Tabela 52.

Wyniki analizy CUA

Kategoria	B-VEC+BSC	BSC	Wynik inkrementalny
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowity koszt leczenia (PLN)			
w tym koszt leku Vyjuvek® (PLN)			
LY			
QALY			
ICUR (PLN/QALY)	351 675,34		
Progowa CZN za opak. leku Vyjuvek® (PLN)			
Perspektywa wspólna			
Całkowity koszt leczenia (PLN)			
w tym koszt leku Vyjuvek® (PLN)			
LY			
QALY			
ICUR (PLN/QALY)	349 923,79		
Progowa CZN za opak. leku Vyjuvek® (PLN)			
Perspektywa społeczna			

Kategoria	B-VEC+BSC	BSC	Wynik inkrementalny
Całkowity koszt leczenia (PLN)			
w tym koszt leku Vyjuvek® (PLN)			
LY			
QALY			
ICUR (PLN/QALY)	250 579,08		
Progowa CZN za opak. leku Vyjuvek® (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 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 ramach analizy wartości skrajnych przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu (Tabela 56.). 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 analizy⁷).

9.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności zebrano w poniższych tabelach.

⁷ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

Tabela 53.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						351 675	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych							
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni	alter	5-letni							
		alter	10-letni							
Uwzględnione grupy wiekowe	Wszystkie grupy wiekowe	alter	Chorzy w wieku <6 lat							
Wiek początkowy w danej grupie wiekowej	Średni wiek w pop. ITT badania GEM-3	alter	Minimalny wiek							
		alter	Maksymalny wiek							
Udział płci męskiej	64,5%	min	50,0%							
Udział populacji DDEB i RDEB przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	GEM-3							
Początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	NICE HST28							
		alter	Debra 2023							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						351 675	
		alter	Eng 2021							
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji B-VEC	1% rocznie									
Modelowanie efektywności klinicznej po przerwaniu leczenia B-VEC										
Częstość komplikacji przyjęta na podstawie	Eng 2021	alter	Debra 2023 i Eng 2021							
Śmiertelność DEB przyjęta zgodnie z podejściem	Petrof 2022 - krzywe KM dla DDEB, RDEB-NS i RDEB-S	alter	NICE HST28 - zwiększona śmiertelność podtypu RDEB-S							
		alter	Dane KM dot. śmiertelności z powodu raka kolczystokomórkowego w RDEB-NS i RDEB-S							
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan inny niż ciężki	Wykładniczy	alter	Weibulla							
		alter	Lognormalny							
		alter	Loglogistyczny							
		alter	Gompertza							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						351 675	
		alter	Gamma uogólniony							
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan ciężki	Gompertza	alter	Wykładniczy							
		alter	Weibulla							
		alter	Lognormalny							
		alter	Loglogistyczny							
		alter	Gamma uogólniony							
Jakość życia chorych uwzględniona na podstawie	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-5D-3L polski zestaw wartości	alter	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-5D-3L brytyjski zestaw wartości							
		alter	NICE HST28, regresja OLS							
		alter	NICE HST28, regresja GLM							
Opcja wastage	80% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki	alter	90%/80% chorych w stanie łagodnym/ciężkim uczestniczy w dzieleniu fiolki							
		alter	100% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						351 675	
Zużycie leku (na podstawie modelu symulacyjnego)	Średnie	alter	Minimalne							
		alter	Maksymalne							
Koszty opatrunków oszacowane na podstawie										
Uwzględnienie leków wspomagających	Tak, na podstawie Eng 2021	alter	Tak, na podstawie Debra 2023 i Eng 2021							
		alter	Nie							
Koszt domowej wizyty pielęgniarki POZ (PLN)	37,29	min	19,74							
Źródło czasu pielęgniarki przeznaczonego na opatrywanie ran chorego	NICE HST28	alter	Debra 2023							
Źródło częstości wizyt szpitalnych w uwzględnionych stanach zdrowia	NICE HST28	alter	Debra 2023							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						351 675	
Koszty leczenia komplikacji	Średnie	alter	Minimalne							
		alter	Maksymalne							
		alter	Koszty nieróżniące							
Uwzględnienie leków immunomodulujących w ramach leczenia anemii	Tak, u wszystkich chorych	alter	Nie							

Tabela 54.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						349 924	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych							
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni	alter	5-letni							
		alter	10-letni							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						349 924	
Uwzględnione grupy wiekowe	Wszystkie grupy wiekowe	alter	Chorzy w wieku <6 lat							
Wiek początkowy w danej grupie wiekowej	Średni wiek w pop. ITT badania GEM-3	alter	Minimalny wiek							
		alter	Maksymalny wiek							
Udział płci męskiej	64,5%	min	50,0%							
Udział populacji DDEB i RDEB przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	GEM-3							
Początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	NICE HST28							
		alter	Debra 2023							
		alter	Eng 2021							
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji B-VEC	1% rocznie									
Modelowanie efektywności klinicznej po przerwaniu leczenia B-VEC										
Częstość komplikacji przyjęta na podstawie	Eng 2021	alter	Debra 2023 i Eng 2021							
Śmiertelność DEB przyjęta zgodnie z podejściem	Petrof 2022 - krzywe KM dla	alter	NICE HST28 - zwiększona śmiertelność podtypu RDEB-S							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						349 924	
	DDEB, RDEB-NS i RDEB-S	alter	Dane KM dot. śmiertelności z powodu raka kolczystokomórkowego w RDEB-NS i RDEB-S							
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan inny niż ciężki	Wykładniczy	alter	Weibulla							
		alter	Lognormalny							
		alter	Loglogistyczny							
		alter	Gompertza							
		alter	Gamma uogólniony							
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan ciężki	Gompertza	alter	Wykładniczy							
		alter	Weibulla							
		alter	Lognormalny							
		alter	Loglogistyczny							
		alter	Gamma uogólniony							
Jakość życia chorych uwzględniona na podstawie	Badania winietowego na	alter	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d							349 924
	populacji ogólnej, EQ-5D-3L polski zestaw wartości		5D-3L brytyjski zestaw wartości							
		alter	NICE HST28, regresja OLS							
		alter	NICE HST28, regresja GLM							
Opcja wastage	80% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki	alter	90%/80% chorych w stanie łagodnym/ciężkim uczestniczy w dzieleniu fiolki							
		alter	100% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki							
Zużycie leku (na podstawie modelu symulacyjnego)	Średnie	alter	Minimalne							
		alter	Maksymalne							
Koszty opatrunków oszacowane na podstawie										

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						349 924	
Uwzględnienie leków wspomagających	Tak, na podstawie Eng 2021	alter	Tak, na podstawie Debra 2023 i Eng 2021							
		alter	Nie							
Koszt domowej wizyty pielęgniarki POZ (PLN)	37,29	min	19,74							
Źródło czasu pielęgniarki przeznaczonego na opatrywanie ran chorego	NICE HST28	alter	Debra 2023							
Źródło częstości wizyt szpitalnych w uwzględnionych stanach zdrowia	NICE HST28	alter	Debra 2023							
Koszty leczenia komplikacji	Średnie	alter	Minimalne							
		alter	Maksymalne							
		alter	Koszty nieróżniące							
Uwzględnienie leków immunomodulujących w ramach leczenia anemii	Tak, u wszystkich chorych	alter	Nie							

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa społeczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						250 579	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych							
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni	alter	5-letni							
		alter	10-letni							
Uwzględnione grupy wiekowe	Wszystkie grupy wiekowe	alter	Chorzy w wieku <6 lat							
Wiek początkowy w danej grupie wiekowej	Średni wiek w pop. ITT badania GEM-3	alter	Minimalny wiek							
		alter	Maksymalny wiek							
Udział płci męskiej	64,5%	min	50,0%							
Udział populacji DDEB i RDEB przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	GEM-3							
Początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Bruckner 2020	alter	NICE HST28							
		alter	Debra 2023							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						250 579	
		alter	Eng 2021							
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji B-VEC	1% rocznie									
Modelowanie efektywności klinicznej po przerwaniu leczenia B-VEC										
Częstość komplikacji przyjęta na podstawie	Eng 2021	alter	Debra 2023 i Eng 2021							
Śmiertelność DEB przyjęta zgodnie z podejściem	Petrof 2022 - krzywe KM dla DDEB, RDEB-NS i RDEB-S	alter	NICE HST28 - zwiększona śmiertelność podtypu RDEB-S							
		alter	Dane KM dot. śmiertelności z powodu raka kolczystokomórkowego w RDEB-NS i RDEB-S							
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan inny niż ciężki	Wykładniczy	alter	Weibulla							
		alter	Lognormalny							
		alter	Loglogistyczny							
		alter	Gompertza							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						250 579	
		alter	Gamma uogólniony							
Dopasowanie krzywej parametrycznej do śmiertelności RDEB, stan ciężki	Gompertza	alter	Wykładniczy							
		alter	Weibulla							
		alter	Lognormalny							
		alter	Loglogistyczny							
		alter	Gamma uogólniony							
Jakość życia chorych uwzględniona na podstawie	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-5D-3L polski zestaw wartości	alter	Badania winietowego na populacji ogólnej, EQ-5D-3L brytyjski zestaw wartości							
		alter	NICE HST28, regresja OLS							
		alter	NICE HST28, regresja GLM							
Jakość życia drugorzędnych opiekunów uwzględniona	Jako 77% jakości życia głównego opiekuna	alter	Tak samo jak jakość życia głównego opiekuna							
Jakość życia opiekunów zależna od ich wieku	Nie	alter	Tak							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						250 579	
Opcja wastage	80% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki	alter	90%/80% chorych w stanie łagodnym/ciężkim uczestniczy w dzieleniu fiolki							
		alter	100% chorych uczestniczy w dzieleniu fiolki							
Zużycie leku (na podstawie modelu symulacyjnego)	Średnie	alter	Minimalne							
		alter	Maksymalne							
Koszty opatrunków oszacowane na podstawie										
Uwzględnienie leków wspomagających	Tak, na podstawie Eng 2021	alter	Tak, na podstawie Debra 2023 i Eng 2021							
		alter	Nie							
Koszt domowej wizyty pielęgniarki POZ (PLN)	37,29	min	19,74							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	Koszty całkowite (PLN)		QALY		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. (PLN)
					B-VEC +BSC	BSC	B-VEC +BSC	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						250 579	
Źródło czasu pielęgniarstwa przeznaczonego na opatrywanie ran chorego	NICE HST28	alter	Debra 2023							
Źródło częstości wizyt szpitalnych w uwzględnionych stanach zdrowia	NICE HST28	alter	Debra 2023							
Koszty leczenia komplikacji	Średnie	alter	Minimalne							
		alter	Maksymalne							
		alter	Koszty nieróżniące							
Uwzględnienie leków immunomodulujących w ramach leczenia anemii	Tak, u wszystkich chorych	alter	Nie							

Tabela 56.
Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Parametr	B-VEC+BSC – wynik podstawowy	B-VEC+BSC – wynik min	B-VEC+BSC – wynik max	BSC – wynik podstawowy	BSC – wynik min	BSC – wynik max
Perspektywa płatnika publicznego						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)						
Perspektywa wspólna						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)						
Perspektywa społeczna						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)						

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.

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

Tabela 57.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna		Wartość przyjęta w analizie podst.	Rozkład	Parametry rozkładu beta			Źródło zmienności
				SD	Alfa	Beta	
Udział chorych w grupie wiekowej (lata)	<6		Dirichleta	n/d	n/d	n/d	Badanie GEM-3 (Dane od Wnioskodawcy)
	6-17			n/d	n/d	n/d	
	≥18			n/d	n/d	n/d	
Udział podtypu DEB	RDEB	63,10%	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	Bruckner 2020
	DDEB	36,90%		n/d	n/d	n/d	
Wyjściowy rozkład stanów zdrowia w grupie wiekowej i podtypie DEB	<6 lat, RDEB	Bardzo łagodny	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	Bruckner 2020, założenie 0% w stanie bardzo łagodnym
		Łagodny		n/d	n/d	n/d	
		Umiarkowany		n/d	n/d	n/d	
		Ciężki		n/d	n/d	n/d	
	<6 lat, DDEB	Bardzo łagodny	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	
		Łagodny		n/d	n/d	n/d	
		Umiarkowany		n/d	n/d	n/d	
		Ciężki		n/d	n/d	n/d	
	6 - 17 lat, RDEB	Bardzo łagodny	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	
		Łagodny		n/d	n/d	n/d	
		Umiarkowany		n/d	n/d	n/d	
		Ciężki		n/d	n/d	n/d	

Zmienna			Wartość przyjęta w analizie podst.	Rozkład	Parametry rozkładu beta			Źródło zmienności
			SD		Alfa	Beta		
	6 - 17 lat, DDEB	Bardzo łagodny	0,00%	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	
		Łagodny	38,45%		n/d	n/d	n/d	
		Umiarko- wany	28,99%		n/d	n/d	n/d	
		Ciężki	32,56%		n/d	n/d	n/d	
	≥18 lat, RDEB	Bardzo łagodny	0,00%	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	
		Łagodny	11,15%		n/d	n/d	n/d	
		Umiarko- wany	29,02%		n/d	n/d	n/d	
		Ciężki	59,83%		n/d	n/d	n/d	
	≥18 lat, DDEB	Bardzo łagodny	0,00%	Dirichleta	n/d	n/d	n/d	
		Łagodny	38,45%		n/d	n/d	n/d	
		Umiarko- wany	28,99%		n/d	n/d	n/d	
		Ciężki	32,56%		n/d	n/d	n/d	
Średni wiek w grupie wiekowej (lata)		<6		Beta	0,43	6,35	19,14	Badanie GEM-3 (Dane od Wniosko- dawcy)
		6-17		Beta	0,94	22,23	18,04	
		≥18		Beta	2,08	14,16	22,68	
Częstość występo- wania odwra- calnych objawów klinicz- nych w stanach zdrowia (na cykl)	Bardzo łagod- nym	Infekcje	0,364	Beta	SD = 10% wartości przyjętej w analizie podsta- wowej	0,39	63,64	Eng 2021, założenie
		Anemia	0,227	Beta		0,23	77,27	
	Łagod- nym	Infekcje	0,364	Beta		0,35	63,64	
		Anemia	0,227	Beta		0,26	77,27	
		Osteo- poroza	0,045	Beta		0,04	95,45	
	Umiar- kowa- nym	Infekcje	0,725	Beta		0,75	27,50	
		Anemia	0,550	Beta		0,57	45,00	
		Osteo- poroza	0,075	Beta		0,07	92,50	
	Cięż- kim	Infekcje	0,762	Beta		0,85	23,81	
		Anemia	0,762	Beta		0,66	23,81	
		Osteo- poroza	0,286	Beta		0,24	71,43	
Częstość występo- wania	Łagod- nym	Pseudo- syndak- tylia rąk	0,007	Beta		0,01	99,28	

Zmienna			Wartość przyjęta w analizie podst.	Rozkład	Parametry rozkładu beta			Źródło zmienności
					SD	Alfa	Beta	
nieodwracalnych objawów klinicznych w stanach zdrowia (w cyklu, w którym objawy jeszcze nie wystąpiły)	Umiarkowanym	Pseudo-syndaktylia nóg	0,001	Beta		0,00	99,94	
		Rak kolczysto-komórkowy	0,001	Beta		0,00	99,94	
		Pseudo-syndaktylia rąk	0,008	Beta		0,01	99,24	
		Pseudo-syndaktylia nóg	0,002	Beta		0,00	99,84	
	Ciężkim	Rak kolczysto-komórkowy	0,003	Beta		0,00	99,75	
		Pseudo-syndaktylia rąk	0,020	Beta		0,02	98,03	
		Pseudo-syndaktylia nóg	0,003	Beta		0,00	99,68	
		Dyskontynuacja B-VEC (na cykl)				0,25%	Beta	
Wartości użyteczności w stanach zdrowia	<6 lat	Bardzo łagodny						Vignette study, Golicki 2010
		Łagodny						
		Umiarkowany						
		Ciężki						
	6 - 17 lat	Bardzo łagodny						
		Łagodny						
		Umiarkowany						
		Ciężki						
≥18 lat	Bardzo łagodny							
	Łagodny							

Zmienna			Wartość przyjęta w analizie podst.	Rozkład	Parametry rozkładu beta			Źródło zmienności
					SD	Alfa	Beta	
Liczba fiolek leku Vyjuvek® zużywa- nych w 13- tygod- niowym cyklu w zależ- ności od stanu zdrowia, grupy wiekowe j i roku leczenia		Umiarko- wany						Wyniki modelu symulacyj- nego (rozdział 15.3.)
		Ciężki						
	Bardzo łagod- ny	<6 lat, 1. rok						
		<6 lat 2. rok						
		<6 lat, 3+ rok						
		6 - 17, 1. rok						
		6 - 17, 2. rok						
		6 - 17, 3+ rok						
		≥18 lat, 1. rok						
		≥18 lat, 2. rok						
		≥18 lat, 3+ rok						
	Łagod- ny	<6 lat, 1. rok						
		<6 lat 2. rok						
		<6 lat, 3+ rok						
		6 - 17, 1. rok						
		6 - 17, 2. rok						
		6 - 17, 3+ rok						
		≥18 lat, 1. rok						
≥18 lat, 2. rok								
≥18 lat, 3+ rok								
Umiar- kowa- ny	<6 lat, 1. rok							
	<6 lat 2. rok							

Zmienna			Wartość przyjęta w analizie podst.	Rozkład	Parametry rozkładu beta			Źródło zmienności		
					SD	Alfa	Beta			
		<6 lat, 3+ rok								
		6 - 17, 1. rok								
		6 - 17, 2. rok								
		6 - 17, 3+ rok								
		≥18 lat, 1. rok								
		≥18 lat, 2. rok								
		≥18 lat, 3+ rok								
	Ciężki	<6 lat, 1. rok								
		<6 lat 2. rok								
		<6 lat, 3+ rok								
		6 - 17, 1. rok								
		6 - 17, 2. rok								
		6 - 17, 3+ rok								
		≥18 lat, 1. rok								
		≥18 lat, 2. rok								
		≥18 lat, 3+ rok								
		Koszt opat- runków (na cykl) w zależ- ności od grupy wieko- wej i stanu zdrowia (PLN)							<6 lat	Bardzo łagodny
										Łagodny
Umiarko- wany										
Ciężki										
6 - 17 lat	Bardzo łagodny									
	Łagodny									
	Umiarko- wany									
	Ciężki									

Założenie

Zmienna			Wartość przyjęta w analizie podst.	Rozkład	Parametry rozkładu beta			Źródło zmienności					
					SD	Alfa	Beta						
	≥18 lat	Bardzo łagodny											
		Łagodny											
		Umiarkowany											
		Ciężki											
Koszty jednostkowe leczenia objawów klinicznych (PLN)		Infekcja											Rozdział 6.4.
		Osteoporoza											
		Pseudo-syndaktylia rąk											
		Pseudo-syndaktylia nóg											
		Rak kolczysto-komórkowy											

Rozkłady procentowe chorych, tj. grupy parametrów zależnych, które sumują się do określonej wartości (100%), modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Dirichleta. Parametrem tego rozkładu jest wektor parametrów alfa (parametry skupienia), których liczba jest równa liczbie zmiennych określanych za pomocą tego rozkładu.

Wartości przyjmowane przez pozostałe parametry modelowano przy wykorzystaniu rozkładu beta. Parametrami tego rozkładu są parametry kształtu: alfa oraz beta, które oszacowano na podstawie wartości średniej i odchylenia standardowego. Rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. od 0 do 1, w porównaniu do rozkładu normalnego, który zwraca wartości nieograniczone. Przykładowo, ujemny wiek, ujemna częstość występowania objawów klinicznych, ujemna częstość dyskontynuacji, ujemna liczba zużywanych fiolek leku Vyjuvek®, ujemne koszty, częstość dyskontynuacji większa od 100% oraz wartości użyteczności spoza przedziału od -0,590 do 1,000, nie miałyby sensu fizycznego. Wykorzystanie rozkładu beta jako uniwersalnego rozkładu dla parametrów niezależnych wydaje się być uzasadnione.

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 porównywalnych efektów zdrowotnych, przy porównywalnych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 58.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria	Inkrementalne koszty (PLN)	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej			351 675,34
Średnia wartość z AWW			353 724,25
Dolna granica 95% przedziału ufności			308 072,98
Górna granica 95% przedziału ufności			397 747,54

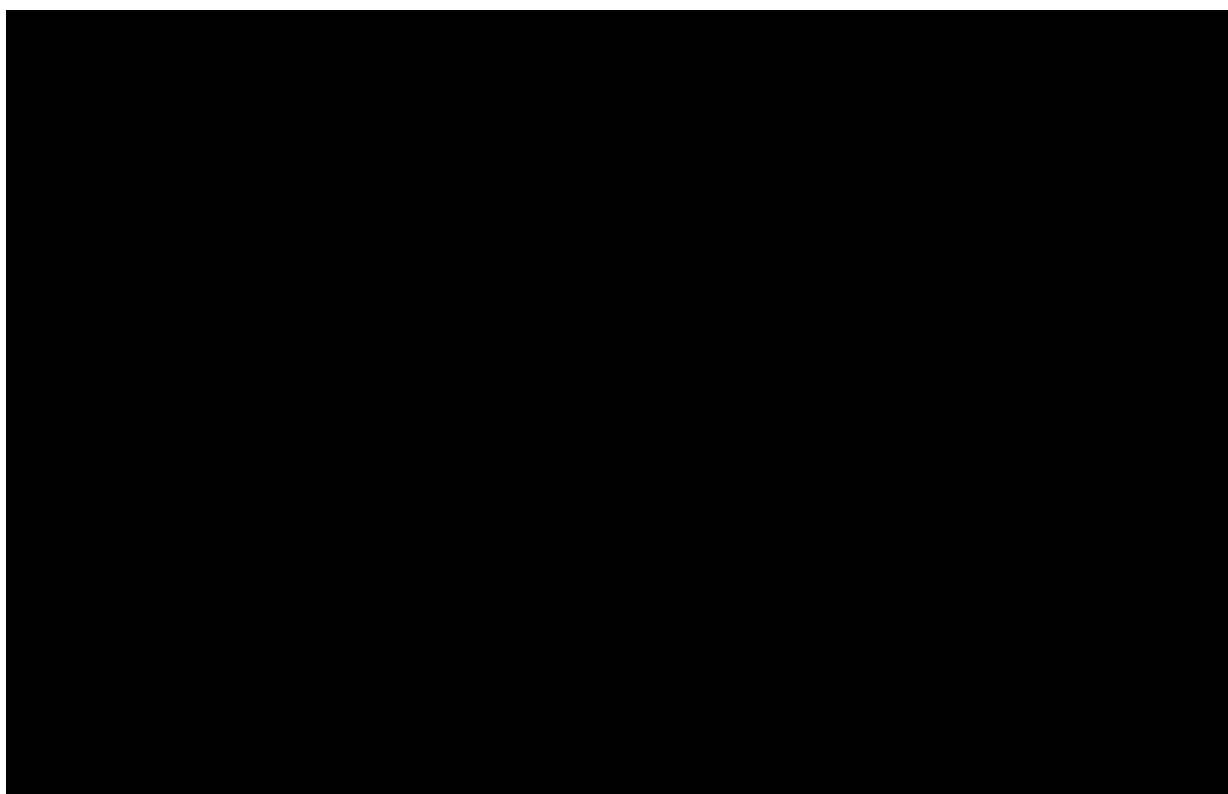
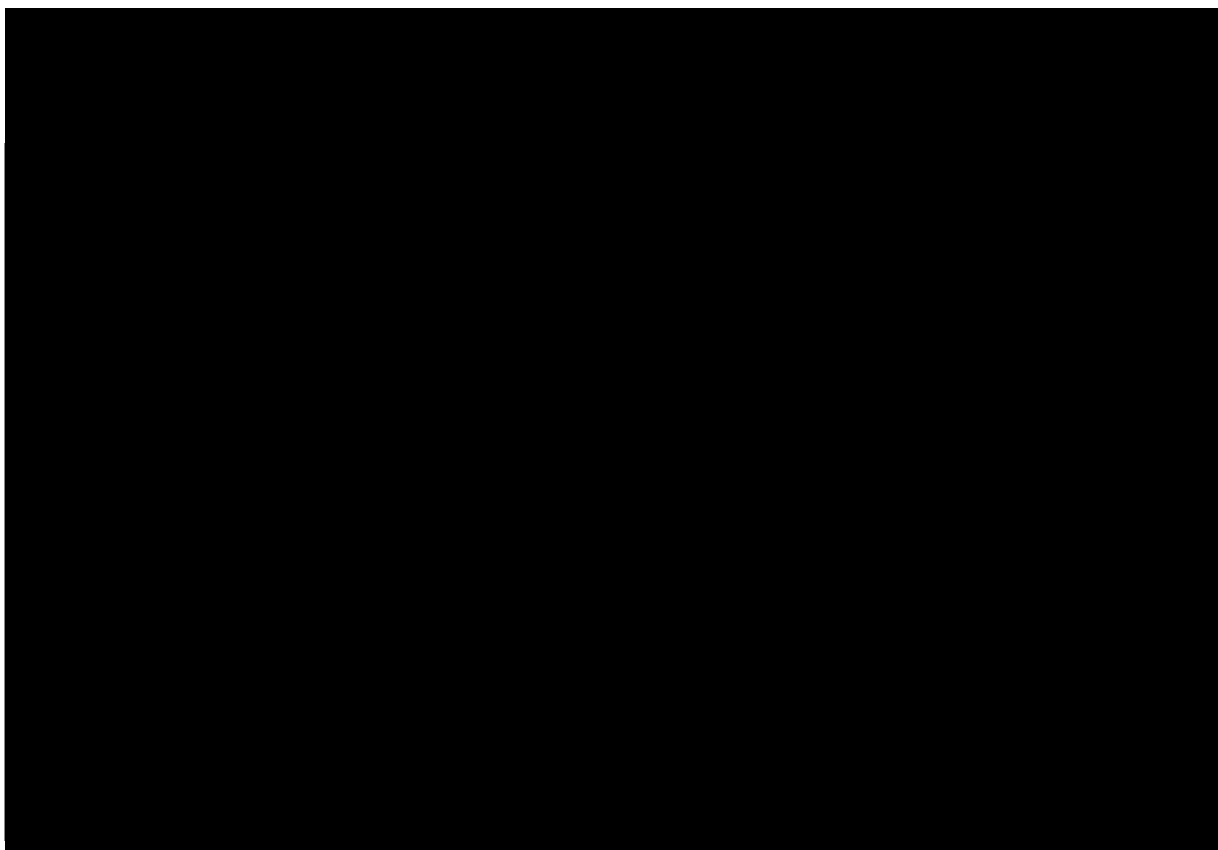
Tabela 59.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie społecznej

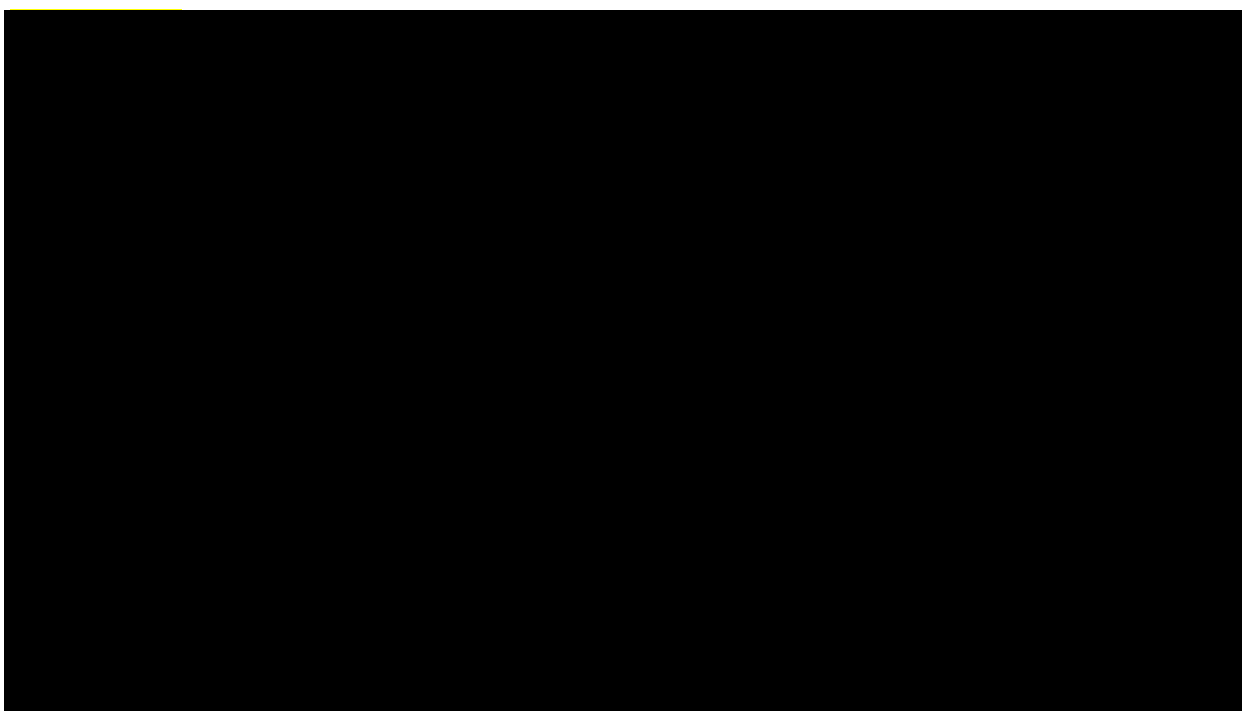
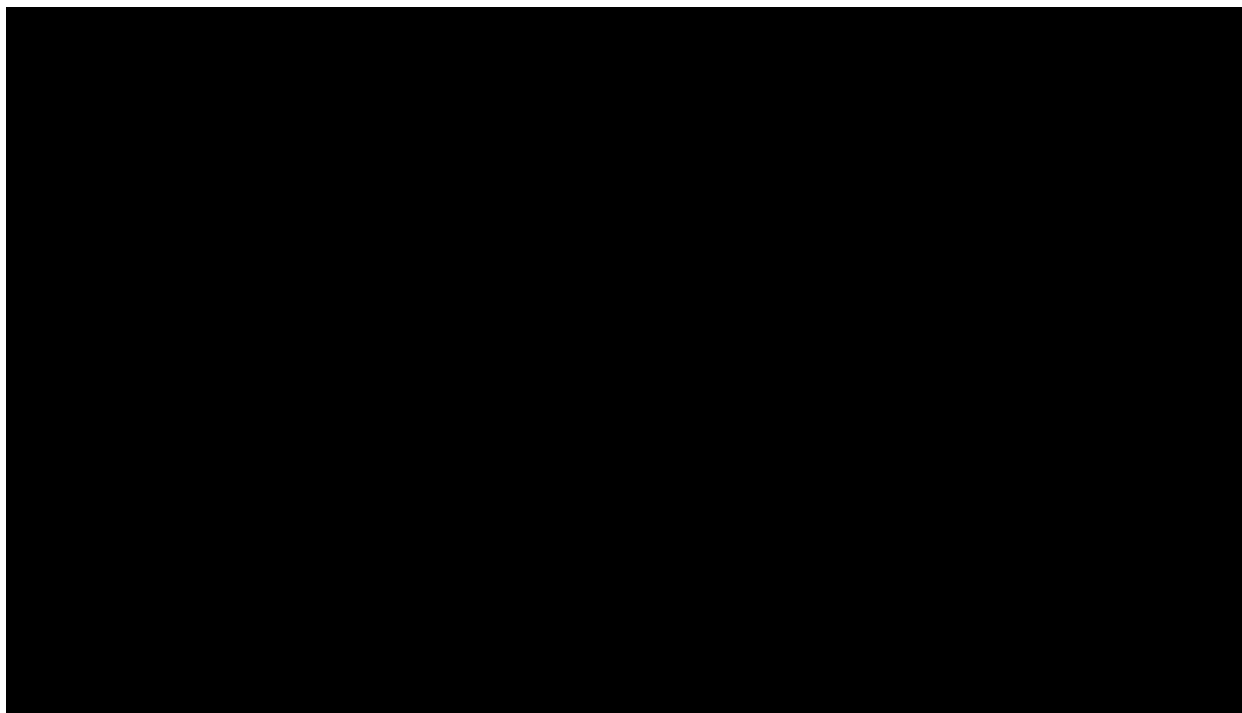
Kategoria	Inkrementalne koszty (PLN)	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej			250 579,08
Średnia wartość z AWW			250 564,02
Dolna granica 95% przedziału ufności			214 664,29
Górna granica 95% przedziału ufności			282 034,51

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, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresach widać, że terapia beremagene geperpavec przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie wyższych efektów zdrowotnych, niż terapia komparatorem.



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 244 821 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie społecznej.



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).

Testowano zatem następujące parametry oraz wartości skrajne:

- koszt leku Vyjuvek®: 0 PLN;
- horyzont czasowy analizy: 0,0 lat;
- użyteczność dorosłych chorych w stanie umiarkowanym: -0,59;
- użyteczność dorosłych chorych w stanie umiarkowanym: 1,00.

Potwierdzono, że wartości testowane w ramach walidacji skutkują uzyskaniem oczekiwanych wyników w modelu.

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 modelach):

- ⊕ odsetek chorych w grupie wiekowej <6 lat + odsetek chorych w grupie wiekowej 6 – 17 lat + odsetek chorych w grupie wiekowej ≥18 lat = 1;
- ⊕ w każdej z 3 grup wiekowych:

- a. odsetek chorych leczonych B-VEC+BSC + odsetek chorych leczonych BSC = odsetek chorych w danej grupie wiekowej;
- b. odsetek chorych leczonych B-VEC+BSC w stanie bardzo łagodnym + odsetek chorych leczonych B-VEC+BSC w stanie łagodnym + odsetek chorych leczonych B-VEC+BSC w stanie umiarkowanym + odsetek chorych leczonych B-VEC+BSC w stanie ciężkim + skumulowany odsetek zgonów w czasie terapii B-VEC+BSC = odsetek chorych leczonych B-VEC+BSC;
- c. odsetek chorych leczonych BSC w stanie bardzo łagodnym + odsetek chorych leczonych BSC w stanie łagodnym + odsetek chorych leczonych BSC w stanie umiarkowanym + odsetek chorych leczonych BSC w stanie ciężkim + skumulowany odsetek zgonów w czasie terapii BSC = odsetek chorych leczonych BSC;
- d. suma kosztów we wszystkich stanach zdrowia w danej grupie wiekowej = suma kosztów we wszystkich kategoriach kosztowych w danej grupie wiekowej.

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 2 analizy ekonomiczne [Raymakers 2024, Grocott 2013, NICE ID3959], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Wyniki analizy z publikacji Raymakers 2024

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego
	B-VEC
Koszt leków RDEB/DDEB – pierwszy rok leczenia (PLN*)	1 116 246,98
Koszt leków RDEB – pierwszy rok leczenia (PLN*)	1 112 025,34
Koszt leków RDEB – horyzont dożywni przy założeniu zgonu w wieku 50 lat (PLN*)	55 854 000,00
Koszt leków RDEB – horyzont dożywni przy założeniu zgonu w wieku 75 lat (PLN*)	83 781 000,00

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z USD przy kursie 3,7236 PLN = 1 USD z dnia 6.08.2026 r.

Przedstawiona w *Raymakers 2024* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy amerykańskiej. Jako wynik analizy podane zostały koszty leku B-VEC w pierwszym roku leczenia chorych z diagnozą:

- ⊕ RDEB/DDEB;
- ⊕ RDEB.

Przedstawiono także koszt leku B-VEC dla chorych na RDEB w dożywotnim horyzoncie czasowym:

- ⊕ przy założeniu zgonu w wieku 50 lat;
- ⊕ przy założeniu zgonu w wieku 75 lat.

Podobieństwa w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *Raymakers 2024* dotyczą uwzględnionej interwencji oraz populacji. Różnice dotyczą natomiast przyjętej techniki analitycznej. Ponadto, uwzględniono następujące warianty horyzontu czasowego: horyzont 1. roczny, horyzont dożywotni przy założeniu zgonu w wieku 50 lat oraz horyzont dożywotni przy założeniu zgonu w wieku 75 lat. W analizie założono także śmiertelność RDEB/DDEB jako stałą, równą 0,02, co nie jest spójne z niniejszą analizą, z uwagi na zmienność śmiertelności w zależności od wieku i podtypu DEB. W kontekście uzyskanych wyników należy również podkreślić wpływ dyskontowania na różnice między niniejszą analizą a wynikami analizy *Raymakers 2024*.

Tabela 61.
Wyniki analizy z publikacji *Grocott 2013*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego
Roczny średni koszt opatrunków ciężki uogólniony RDEB (PLN*)	301 474,36
Roczny średni koszt asystenta medycznego ciężki uogólniony RDEB (PLN*)	8 645,97
Roczny średni koszt pielęgniarki środowiskowej ciężki uogólniony RDEB (PLN*)	14 232,33

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 5,0134 PLN = 1 GBP z dnia 6.08.2026 r.

Przedstawiona w *Grocott 2013* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej. Jako wynik analizy podane zostały średnie roczne koszty opatrunków, pracy asystenta medycznego oraz pielęgniarki środowiskowej u chorych z ciężkim uogólnionym RDEB.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *Grocott 2013* dotyczą uwzględnionej populacji docelowej, tj. analiza obejmuje tylko dorosłych chorych, których średni wiek to 28 lat (zakres 18-41), a ciężki uogólniony RDEB stanowi 100% wyjściowej populacji. Różnice dotyczą również przyjętej techniki analitycznej. Podobieństwa dotyczą natomiast uwzględnionych kategorii kosztowych.

Tabela 62.
Wyniki analizy z raportu NICE ID3959

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	B-VEC	BSC	Wynik inkrementalny
Company submission			
QALY pacjentów i opiekunów	51,76	25,53	26,23
LY	62,29	52,27	10,02
ICUR (PLN*/QALY)	Dominacja B-VEC		
Updated company submission post-clarification questions			
QALY pacjentów	10,97	-4,87	15,84
QALY pacjentów i opiekunów	51,34	28,87	22,47
Koszty całkowite (PLN*)	b.d.	10 086 184	b.d.
ICUR (PLN*/QALY)	Dominacja B-VEC		
EAG base case applying EAs 1+2+4+6+7			
QALY pacjentów	12,74	9,40	3,34
QALY pacjentów i opiekunów	49,98	45,03	4,95
Koszty całkowite (PLN*)	b.d.	5 082 806	b.d.
ICUR (PLN*/QALY)	b.d.		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 5,0134 PLN = 1 GBP z dnia 6.08.2026 r.

Przedstawiona w *NICE ID3959* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej służby zdrowia oraz prywatnych usług społecznych. Rozbieżności w metodyce, parametrach i założeniach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy dotyczą:

- ⊕ dodatkowego porównania B-VEC z BBE (leczenie lekiem Filsuvez®), który nie jest stosowany w Polsce,
- ⊕ uwzględnienia QALY wygenerowanych przez opiekunów rodzinnych chorego w uwzględnionej perspektywie, a nie wyłącznie w perspektywie społecznej,
- ⊕ mapowanie wyników *Vignette Study* do zestawu wartości brytyjskich, a nie polskich, wartości jakości życia,

- ⊗ zastosowano nieco innego mapowania stanów między analizą *NICE ID3959*, a analizą *NICE HST28* (Szczegóły w *NICE ID3959* Table 3.10), niż w niniejszej analizie (Tabela 12.),
- ⊗ stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, równe kolejno 3,5% i 3,5%.

Rozbieżności te wynikają głównie z różnic pomiędzy brytyjskimi i polskimi wytycznymi HTA. Rozbieżności dotyczące wyników porównywanych analiz są trudne do analizowania z uwagi na utajenie kosztów całkowitych uzyskanych w analizie *NICE ID3959*.

Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza natomiast zasadność przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności w porównaniu terapii beremagene geperpavec z terapią BSC, obejmującą opatrywanie ran, monitorowanie i leczenie objawów klinicznych, w populacji chorych z DEB. W przeprowadzonej analizie zwalidowane zostało wykorzystanie dożywnotnego modelu Markowa z 13-tygodniową długością cyklu, 3 grupami wiekowymi (<6 lat, 6-17 lat i ≥18 lat) i stanami zdrowia *bardzo łagodny, łagodny, umiarkowany i ciężki* zależnymi od procentowej powierzchni ciała pokrytej otwartymi ranami (oraz stan *zgon*). Ponadto, analiza *NICE ID6451* waliduje przyjęte w niniejszej analizie wykorzystanie modelu symulacyjnego, w celu określenia macierzy przejść między stanami zdrowia oraz zużycia B-VEC w zależności od stanu zdrowia, jak również modelowanie:

- ⊗ charakterystyki początkowej modelowanych chorych, bazującej m.in. na kohorcie z badania GEM-3 oraz *Bruckner 2020*,
- ⊗ dawkowania B-VEC zgodnie z ChPL,
- ⊗ przyjęcia udziału 80% chorych biorących udział w dzieleniu fiolki w modelu symulacyjnym,

- ⊗ dyskontynuacji B-VEC na poziomie 1% rocznie,
- ⊗ zależnej od stanu zdrowia śmiertelności, na bazie krzywych przeżycia w badaniu *Petrof 2022*,
- ⊗ częstości komplikacji na podstawie badania *Eng 2021*,
- ⊗ nieróżniącego wpływu zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowanej terapii,
- ⊗ wartości jakości życia na podstawie *Vignette study*,
- ⊗ wartości jakości życia opiekunów rodzinnych na podstawie *NICE HST28*.

Analiza *NICE ID3959* cechuje się takimi samymi kategoriami kosztowymi (rozdział 6.), z wyjątkiem nieuwzględnienia kosztów monitorowania w programie lekowym, co wynika z różnic między brytyjskim i polskim publicznym systemem zdrowia

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację wysokości kosztów leczenia, w ramach aktualnego postępowania klinicznego (BSC), w rozważanej jednostce chorobowej. Uzyskane w niniejszej analizie ekonomicznej oszacowania poszczególnych kategorii kosztowych zostały porównane z danymi literaturowymi, zawartymi w publikacji *Angelis 2022*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki kosztowe, dotyczące przeciętnego chorego z DEB, w perspektywie rocznej, z rozróżnieniem na 5 państw europejskich. Biorąc pod uwagę skumulowaną inflację w strefie euro w latach 2020-2026 jako równą 26,3% (*Inflacja euro*), oraz kurs 1 EUR = 4,2982 PLN z dnia 06.08.2025 r. koszty przeliczono także na obecną wartość PLN.

Tabela 63.
Średnie roczne koszty leczenia DEB w 5 państwach europejskich, na podstawie *Angelis 2022*

Kategoria kosztowa	2020 EUR (2026 PLN)					
	Francja	Niemcy	Włochy	Hiszpania	Wielka Brytania	Średnia
Koszty bezpośrednie						
Leki	42 (228)	60 (326)	3 357 (18 218)	356 (1 932)	66 (358)	1 104 (5 991)
Badania medyczne	124 (673)	131 (711)	74 (402)	276 (1 498)	446 (2 420)	216 (1 172)
Wizyty szpitalne	1 338 (7 261)	5 240 (28 437)	2 288 (12 417)	2 646 (14 360)	3 825 (20 758)	2 651 (14 387)
Hospitalizacje	2 054 (11 147)	6 026 (32 703)	4 149 (22 516)	3 534 (19 179)	1 326 (7 196)	3 228 (17 518)
Opatrunki	2 087 (11 326)	617 (3 348)	614 (3 332)	424 (2 301)	2 502 (13 578)	1 085 (5 888)
Transport medyczny	13 (71)	502 (2 724)	0 (0)	122 (662)	35 (190)	73 (396)

Kategoria kosztowa	2020 EUR (2026 PLN)					
	Francja	Niemcy	Włochy	Hiszpania	Wielka Brytania	Średnia
Spółeczna służba zdrowia	3 056 (16 585)	7 699 (41 782)	1 895 (10 284)	662 (3 593)	0 (0)	1 583 (8 591)
Opieka specjalistyczna	233 (1 264)	0 (0)	568 (3 082)	0 (0)	2 323 (12 607)	581 (3 153)
Transport niemedyczny	204 (1 107)	466 (2 529)	90 (488)	95 (516)	57 (309)	121 (657)
Koszty pośrednie						
Główny opiekun nieformalny	5 561 (30 179)	40 237 (218 362)	28 823 (156 420)	41 756 (226 606)	21 246 (115 300)	29 045 (157 625)
Inni opiekunowie nieformalni	2 907 (15 776)	8 598 (46 661)	13 600 (73 806)	13 802 (74 902)	2 790 (15 141)	10 024 (54 399)
Spadek produktywności chorego	1 164 (6 317)	0 (0)	86 (467)	170 (923)	66 (358)	274 (1 487)
Wczesna emerytura	0 (0)	9 829 (53 341)	939 (5 096)	2 980 (16 172)	9 864 (53 531)	3 374 (18 310)

Powyższe koszty różnią się znacznie między uwzględnianymi państwami (nawet kilkudziesięciokrotnie). W związku z powyższym, w ramach walidacji zewnętrznej poza porównaniem kosztów bezwzględnych, zestawiono również udziały poszczególnych kategorii kosztowych w ramach całkowitych bezpośrednich kosztów medycznych.

Koszty dotyczące roku leczenia chorego z DEB terapią BSC w niniejszej analizie zostały natomiast oszacowane jako całkowite niezdyskontowane koszty w horyzoncie czasowym w ramieniu BSC w perspektywie płatnika publicznego, podzielone przez liczbę niezdyskontowanych lat życia w ramieniu BSC. Podsumowanie bezwzględnych i względnych kosztów w uwzględnionych analizach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Porównanie kosztów rocznych między niniejszą analizą a analizą *Angelis 2022*

Kategoria kosztowa (niniejsza analiza)	Średni koszt roczny (zakres) (PLN)	Średnia (zakres) udziału w kosztach całkowitych	Kategoria kosztowa (<i>Angelis 2022</i>)	Średni koszt roczny (zakres) (PLN)	Średnia (zakres) udziału w kosztach całkowitych
Leki			Leki	5 991 (228 – 18 218)	12,4% (0,5% - 30,4%)
Opatrunki i zmiana opatrunków			Opatrunki	5 888 (2 301 – 13 578)	12,1% (4,9% - 35,4%)
			Opieka specjalistyczna	3 153 (0 – 12 607)	6,5% (0% - 22,1%)
Objawy kliniczne			Hospitalizacje	17 518 (7 196 – 32 703)	36,1% (12,6% - 48%)

W ramach niniejszej analizy koszty pośrednie, tj. koszty opiekuna nieformalnego i koszty związane ze zmniejszeniem produktywności chorego, jak również koszty społecznej służby zdrowia zostały pominięte, zatem nie uwzględniano ich w odsetkach kosztów całkowitych.

12. Ograniczenia

Z uwagi na przewlekły charakter DEB, m.in. związany z występowaniem ran nawracających, w niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni; rozdział 5.6.). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych, w analizie wrażliwości testowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego na wyniki niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wartości użyteczności zostały zatem oszacowane na podstawie badania winietowego (rozdział 5.5.), co również wiąże się z ograniczeniem. Należy podkreślić wykorzystanie winiet, określających stan choroby, na podstawie których badani (z populacji ogólnej, zamiast rzeczywistych chorych z DEB w różnych stopniach ciężkości choroby) wypełniali kwestionariusze EQ-5D. Jednakże takie podejście wydaje się być uzasadnione, gdy inne źródła użyteczności nie są dostępne, szczególnie z uwagi na to, że wykorzystane winiety były skrupulatnie przygotowane na podstawie opinii zagranicznych ekspertów zajmujących się DEB oraz dodatkowo walidowane w oparciu o opinię samych chorych z DEB i ich opiekunów. Ponadto, wyniki badania winietowego cechują się największą mocą statystyczną, spośród wszystkich odnalezionych źródeł, wynikającą z wykorzystania odpowiedzi na łącznie ponad 4 000 kwestionariuszy od ponad 600 badanych. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie raport *NICE HST28*, który mógłby posłużyć za alternatywne źródło użyteczności w modelu, natomiast aby móc je wykorzystać, dane te wymagałyby dodatkowego mapowania między stanami zdrowia w modelu *NICE HST28*, a stanami zdrowia w niniejszym

modelu, co stanowi ich ograniczenie. Wyniki badania winietowego nie wymagały natomiast mapowania, co potwierdza ich wybór jako najbardziej odpowiedniego źródła do oszacowania użyteczności.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost, BSA, liczba ran w zależności od stanu zdrowia) na podstawie badań *Reimer 2020*, *Bruckner 2020*, *Eng 2021* oraz GEM-3 (rozdział 5.3.), związane jest z faktem, że dla tych parametrów nie odnaleziono danych dla chorych z DEB w Polsce.

Ponadto, w celu oszacowania liczby ran w zależności od stanu zdrowia, w modelu symulacyjnym, dokonano odpowiednich założeń, m.in. [REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczeniem niniejszej analizy jest również to, że zakresy procentowej BSA pokrytej otwartymi ranami zaproponowane w protokole badania *Bruckner 2020*, tj. <10%, 10-30% i >30% nie są idealnie zgodne z zakresami odpowiednimi dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu Markowa, tj. 2,1-5,0%, 5,0-25,0% i >25% (rozdział 5.1.), co wiąże się z ograniczeniem. Jednakże zakresy te nie odbiegają znacznie od siebie i zastosowanie takiego przybliżenia wydaje się być najbardziej odpowiednie w kontekście oszacowania wyjściowego rozkładu stanów zdrowia. Z uwagi na to ograniczenie, w analizie wrażliwości testowano alternatywne początkowe rozkłady stanów zdrowia.

[REDACTED]

Na ograniczenie niniejszej analizy wpływ ma również przyjęcie założenia stanowiącego, że jeżeli w macierzy przejść (uzyskanej z wyników modelu symulacyjnego) nie obserwowano żadnych przejść z danego stanu zdrowia, założono, że chorzy w tym stanie nie zmieniają stanu

zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w analizie podstawowej przyjęto arbitralnie, że roczny wskaźnik dyskontynuacji terapii B-VEC wynosi 1%, tj. 0,25% w cyklu, co może rzutować na ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników. Jednakże, w raporcie *NICE HST28*, dotyczącym oceny leku Filsuvez® w leczeniu DEB i JEB, dla badanej interwencji przyjęto taki sam wskaźnik rocznej dyskontynuacji.

Śmiertelność chorych w różnych podtypach DEB przyjęto na podstawie badania *Petrof 2021*, natomiast w celu wykorzystania jej w niniejszej analizie wymagane było uzależnienie stanu ciężkości choroby od podtypu RDEB-NS/S. Przyjęto zatem odpowiednie założenia (Tabela 5.), które wydają się najbardziej wiarygodne, z uwagi na wpływ ciężkości choroby na zwiększenie śmiertelności chorych o podtypie RDEB. Jest to jednak decyzja arbitralna, która ogranicza modelowanie śmiertelności.

W kontekście analizy kosztów przyjęto arbitralnie, że 80% chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym będzie uczestniczyło w dzieleniu fiołki. Uzasadnieniem przyjęcia tej wartości są przeprowadzone obliczenia, biorące pod uwagę:

- ⊕ oczekiwaną liczbę chorych stosujących leczenie B-VEC w Polsce,
- ⊕ liczbę ośrodków, w których lek będzie przygotowywany do podania,
- ⊕ termin przydatności leku w formie po przygotowaniu do podania oraz
- ⊕ zmniejszające się wraz z czasem zapotrzebowanie chorego na lek, z uwagi na jego wysoką skuteczność (rozdział 6.1.1.).

Z obliczeń tych wynika, że dopiero po ponad 40 latach od rozpoczęcia leczenia średnie zużycie leku przez chorego byłoby niższe niż graniczna wartość odpowiednia do zużycia wszystkich strzykawek z lekiem przed upływem ich terminu przydatności przy optymalnym rozporządzaniu leczeniem pacjentów w ośrodkach i uznaniem słuszności oczekiwanych udziałów rynkowych leku Vyjuvek® w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Jednakże należy oczekiwać, że nowi chorzy będą stale rozpoczynać leczenie (ok. [REDACTED] wg. *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*), co wskazuje na to, że wariant 100% chorych uczestniczących w dzieleniu fiolek jest najbardziej wiarygodnym spośród rozważanych wariantów. Natomiast w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto niższą wartość (80%), z uwagi na oczekiwane

odstępstwa od optymalnego rozporządzania leczeniem pacjentów, założone na poziomie 20% chorych (co stanowi ograniczenie niniejszej analizy). Należy podkreślić, że wartość ta jest spójna z innymi analizami ekonomicznymi dla leku Vyjuvek® we wnioskowanym wskazaniu (NICE ID3959). Ponadto, w celu oszacowania wpływu tego założenia na wyniki niniejszej analizy, wykonano dodatkowe warianty modelu symulacyjnego, których wyniki testowano w analizie wrażliwości.

Ograniczeniem analizy kosztów jest również uzyskanie znacznej różnicy pomiędzy kosztami opatrunków oszacowanych na różne sposoby (Tabela 42.),

Biorąc pod uwagę łagodny charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych w kluczowych badaniach klinicznych GEM-1/2 i GEM-3 oraz brak zaobserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem B-VEC, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały uwzględniony jako nieróżniący. Należy jednak podkreślić, że w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w *Analizie klinicznej* nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.



Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni, a długość cyklu wynosi 13 tygodni.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania leku *Vyjuvek*® (beremagene geperpavec; B-VEC) dodanego do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) względem samej terapii BSC w leczeniu chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa oraz model symulacyjny, dostarczone przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ* oraz średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej.

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy dodaniu leczenia B-VEC do najlepszego leczenia wspomagającego jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Zastosowanie terapii B-VEC+BSC zamiast terapii BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że dodanie beremagene geperpavec do terapii BSC zamiast stosowania samego BSC jest droższe, co wynika z dodatkowych kosztów dot. leku *Vyjuvek*®, podania leku *Vyjuvek*® oraz monitorowania terapii B-VEC w programie lekowym, jak również z dłuższego czasu przeżycia wygenerowanego dla kohorty B-VEC.

Należy podkreślić, że chorzy stosujący beremagene geperpavec osiągają najłagodniejsze możliwe stany zdrowia dotyczące choroby DEB, na co wskazuje zamykanie się wszystkich ran, które były otwarte przed rozpoczęciem terapii oraz istotnie szybsze zamykanie się nowo pojawiających się ran, niż w przypadku braku leczenia. Łagodniejszy przebieg choroby jest natomiast korzystny nie tylko dla chorego i jego opiekunów rodzinnych, lecz również dla

płatnika publicznego, ze względu na mniejsze zużycie zasobów opieki zdrowotnej, tj. opatrunków, opieki formalnej przy zmianie opatrunków, leczenia objawów klinicznych DEB oraz wizyt szpitalnych.

Obecny standard opieki, który ogranicza się do leczenia wyłącznie objawów i skutków ubocznych, w żaden sposób nie wpływa na podstawową przyczynę DEB i nie powstrzymuje postępu choroby (*Cianfarani 2017*). B-VEC wpływa na podstawową patofizjologię choroby, przywracając produkcję COL7 w celu przyspieszenia gojenia się ran otwartych i przerwania cyklicznego powstawania, gojenia się i ponownego otwierania się ran i pęcherzy (*Nystrom 2021*), co pozwoli uniknąć dalszych konsekwencji wynikających z występowaniem ran otwartych na ciele chorego. Chorzy, którzy rozpoczną stosowanie B-VEC we wczesnym stadium choroby, powinni mieć mniej nawracających i przewlekłych ran, mniej zwłóknień i blizn, mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych objawów utrudniających funkcjonowanie oraz zmniejszone ryzyko przedwczesnej śmiertelności.

Oczekuje się, że właściwości B-VEC powodujące zamykanie się ran poprawią jakość życia chorych z DEB poprzez zmniejszenie negatywnego wpływu choroby na zdrowie fizyczne i psychiczne, poprawę ich zdolności do wykonywania codziennych czynności oraz zmniejszenie nasilenia bólu odczuwanego podczas opatrywania ran.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku *Vyjuvek*® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować wyłącznie leczenie wspomagające, będą mogli również zastosować terapię lekiem *Vyjuvek*®.

Należy podkreślić, że w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich należy spodziewać się wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych (*Łanda 2009*). Uzyskanie opłacalności jest tym bardziej utrudnione w przypadku terapii, w których wysoki koszt ponoszony jest na początku terapii, a efekty zdrowotne rozłożone są na całe życie chorego, tak jak w przypadku terapii lekiem *Vyjuvek*®, z uwagi na zastosowanie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Pomimo tego, w perspektywie społecznej, będącej jedyną perspektywą uwzględniającą wpływ choroby na jakość życia opiekunów rodzinnych chorego, wyniki opłacalności są zbliżone do obowiązującego progu opłacalności.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Vyjuvek®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie leku Vyjuvek® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 3 publikacje: *Raymakers 2024*, *Grocott 2013*, *NICE ID3959*. Szczegóły dotyczące analiz w odnalezionych publikacjach zostały przedstawione w rozdziale 11.2. Z uwagi na różnice w technice analitycznej, nie było możliwe porównanie wyników publikacji *Raymakers 2024*, *Grocott 2013* z niniejszą analizą.

Wyniki przedstawione w raporcie *NICE ID3959* wskazują na uzyskane

[REDACTED]

Z uwagi na utajnienie w raporcie *NICE ID3959* kosztów całkowitych w kohorcie B-VEC, porównanie ich z niniejszą analizą nie było możliwe. Należy jednak podkreślić, że koszty te są w oryginalnej analizie Wnioskodawcy niższe⁸ niż w ramieniu BSC, co skutkuje dominacją terapii B-VEC. Brytyjska analiza waliduje ponadto strukturę modelu oraz większość parametrów wykorzystanych w niniejszej analizie, z kilkoma wyjątkami, wynikającymi głównie z różnic pomiędzy brytyjskimi i polskimi wytycznymi HTA.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu 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).

Na szczególną uwagę zasługuje wariant, w którym przyjęto zerową stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

[REDACTED]

⁸ jak również w analizie po poprawkach, jednak nie w analizie przeprowadzonej przez zespół EAG

Należy zauważyć, że ze względu na zapewnienie trwałej poprawy jakości życia w horyzoncie dożywotnim, powszechne dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności sprawia, że osiągnięcie ustalonego progu opłacalności jest utrudnione w przypadku terapii takich jak B-VEC+BSC, cechujących się długoterminowymi korzyściami klinicznymi, wysokimi kosztami początkowymi oraz niskimi kosztami po zamknięciu się wszystkich ran chorego (obecnych podczas rozpoczęcia terapii). Z pewnego punktu widzenia można uznać to za obniżenie priorytetów w kontekście pacjentów ze schorzeniami trwającymi całe życie, ponieważ utrata jakości życia, której z powodu naturalnego przebiegu choroby doświadczą nieleczeni pacjenci w późniejszych etapach życia, będzie związana z niższą wartością dyskontowanych QALY w porównaniu z podobną jakością życia doświadczaną w bieżącym punkcie czasowym. Oznacza to, że obecne podejście do dyskontowania nigdy nie uwzględni pełnej wartości klinicznej leczenia.

Ponadto, w przypadku nieuwzględniania dyskontowania, wyniki są tym gorsze, im dłużej opóźnione jest rozpoczęcie terapii lekiem B-VEC (w skrajnym przypadku maksymalne opóźnienie, równoznaczne ze stosowaniem samej terapii BSC przez całe życie, a więc terapii stosowanej obecnie w populacji DEB w Polsce). Świadczy to o wysokiej potrzebie chorych z DEB na wprowadzenie wnioskowanej technologii do refundacji w Polsce.

Leki stosowane w chorobach rzadkich charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach rzadkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności, szczególnie w przypadku zastosowania tak wysokiego dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (co skomentowano w powyższych akapitach). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

Podczas gdy ograniczenia, wyzwania związane z gromadzeniem danych oraz niepewność są nieodłączne w badaniach nad chorobami rzadkimi, znaczne obciążenie chorobą i niekwestionowany potencjał nowych terapii poprawiających wyniki zdrowotne chorych powinny przesądzić o słuszności przyjęcia tych terapii. Należy skupić się na wieloaspektowych korzyściach klinicznych, jakie terapie te mogą zaoferować, w szczególności w zakresie poprawy stanu klinicznego chorych oraz poprawy jakości życia zarówno chorych, jak i ich rodzin.

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:** dystroficzna postać pęcherzowego oddzielania się naskórka;
- **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 65.

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 HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	840 953
#2	("bullous epidermolysis" OR "epidermoid bullosa" OR "epidermolysis bullosa" OR "bullosas epidermolysis" OR "bullosa epidermolysis" OR EB)	115 600
#3	(dystrophic OR dystrophicas OR dystrophica OR DEB OR "Cockayne-Touraine Disease" OR "Cockayne Touraine Disease" OR "Cockayne-Touraine Type" OR "Cockayne Touraine Type")	25 975
#4	#1 AND #2 AND #3	170

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2026 r.

Zakładanym 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*.

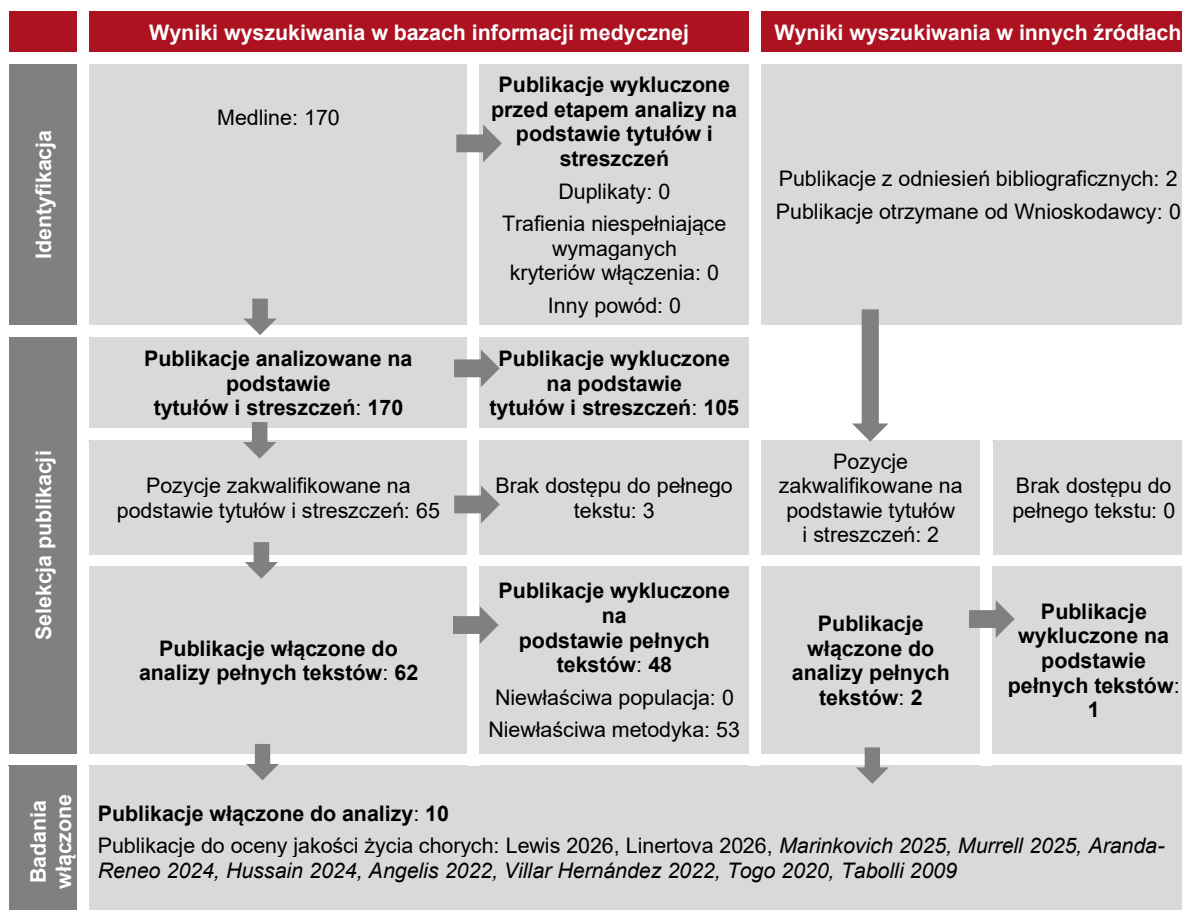
15.1.3. Selekcja badań

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.

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

Rysunek 14.

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 172 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 170 publikacji;
- 2 publikacje odnaleziono z odniesień bibliograficznych;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 67 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Angelis 2022*, *Aranda-Reneo 2024*, *Hussain 2024*, *Lewis 2026*, *Linertova 2026*, *Marinkovich 2025*, *Murrell 2025*, *Villar Hernández 2022*, *Togo 2020*, *Tabolli 2009*.

W publikacji *Tabolli 2009* opisano wyniki badania o charakterze obserwacyjnym i przekrojowym, przeprowadzonego za pomocą ankiety pocztowej. W badaniu wzięło udział 185 chorych, którzy w zależności od wieku wypełniali różne zestawy kwestionariuszy, między innymi EQ-VAS (79 chorych). Ciężkość choroby została oceniona przez chorych lub ich opiekunów przy użyciu pięciostopniowej skali. Przeanalizowano kwestionariusze i uzyskano wyniki użyteczności na poziomie: 59 (SD = 19) w przypadku dzieci z EB oraz 62 (SD = 23) w przypadku dorosłych z EB. Po wyodrębnieniu typów EB otrzymano wyniki: 61 (SD = 23) w przypadku chorych z RDEB oraz 68 (SD = 24) w chorych z DDEB.

W publikacji *Togo 2020* uwzględniono badania obserwacyjne z udziałem osób w każdym wieku, obu płci i z każdym typem EB. Do jednego z nich włączono 40 chorych z DEB, które wypełniały kwestionariusze CDLQI (dzieci) oraz DLQI (dorośli). W przypadku dzieci uzyskano następujące wyniki: średnia 11,5 (0-23), mediana 12,5 (0-23). W przypadku dorosłych: średnia 7,5 (0-28), mediana 4,0 (0-28).

W publikacji *Villar Hernández 2022* użyto kwestionariusza SF-36 w celu wdrożenia procesu tłumaczenia na język hiszpański i walidacji skali QoLEB zgodnie z wytycznymi WHO. Zbadano 16 dorosłych chorych, u których występowały cztery główne podtypy EB i porównano wyniki z obu kwestionariuszy. Chorzy z DDEB uzyskali wynik na poziomie 34,1 (11,0), a chorzy z RDEB 37,0 (9,2).

Publikacja *Angelis 2022* jest aktualizacją badania zaprezentowanego w publikacji *Angelis 2016*, w którym oceniono jakość życia dorosłych chorych oraz opiekunów dzieci chorych na EB. W związku z tym przeprowadzono przekrojowe badanie chorych z EB w pięciu krajach europejskich, tj. Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Dane demograficzne, zużycie zasobów zdrowotnych, opieki nieformalnej, wydajność pracy i dane HRQoL zebrano za pomocą kwestionariuszy wypełnionych przez chorych lub ich opiekunów. W nowszym badaniu skupiono się wyłącznie na populacji DEB, a ponadto jakość życia mierzono za pomocą skali EQ-5D-3L. Średni wiek chorych i opiekunów wynosił kolejno 23,0 i

43,4 lat, natomiast kolejno 61,5% i 83,6% chorych i opiekunów było płci żeńskiej. Wyniki analizy QoL wykazało znacznie niższy średni wynik jakości życia u chorych z DEB (n = 46) w porównaniu z populacją ogólną. Wykazano również, że opiekunowie dzieci z DEB (n = 46) mają nieco wyższą średnią jakość życia w porównaniu do wszystkich opiekunów dzieci z EB (*Angelis 2016*). Wartości uśrednione (po wszystkich uwzględnionych państwach) dla badanych populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu opisanym w publikacji *Aranda-Reneo 2024* oceniano jakość życia oraz obciążenie ekonomiczne chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka w Hiszpanii. Badanie miało charakter przekrojowy i retrospektywny, obejmując 62 chorych z różnymi typami EB, w tym 39 (63%) o podtypie DEB; chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: stan ciężki (n = 46) oraz stan nieciężki (n = 16). W badaniu chorzy (średni wiek 25,9 lat; 50,8% płeć żeńska) oraz ich opiekunowie (średni wiek 47,4 lat; 71,4% płeć żeńska) wypełniali m.in. kwestionariusze EQ-5D (3L lub 5L).

Publikacja *Hussain 2024* jest posterem przygotowanym przez DEBRA UK, w którym oceniono wpływ EB na codzienne życie, w tym na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) chorych i ich opiekunów w ramach badania Insights z 2023 r. Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) chorych z EB została zbadana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniu wzięło udział łącznie 215 chorych i 103 opiekunów. Chorzy z DEB zgłosili średnią wartość EQ-5D-5L wynoszącą 0,141 (SD 0,404) w najgorszym stanie i 0,601 (SD 0,267) w stanie typowym.

Celem badania opisanego w publikacji *Murrell 2025* było określenie długoterminowej skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania preparatu Oleogel-S10 (wyciąg z kory brzozy) w dystroficznej EB (DEB) i połączeniowej EB (JEB) w 24-miesięcznej fazie otwartej (OLP) badania EASE. 72% chorych w badaniu było w wieku poniżej 18 lat, a 86,8% miało DEB, wśród których dominował podtyp RDEB (78,0%). Za pomocą kwestionariusza EQ-VAS uzyskano następujące wyniki w grupie stosującej Oleogel-S10:

- ⊕ stan początkowy - 60,0;
- ⊕ miesiąc 12 - 70,3;
- ⊕ miesiąc 24 - 57,8.

W grupie kontrolnej uzyskano wyniki:

- ⊕ stan początkowy - 63,6;

- ⊗ miesiąc 12 - 82,0;
- ⊗ miesiąc 24 - 73,2.

W publikacji *Marinkovich 2025* przebadano chorych z DEB za pomocą kwestionariusza EQ-VAS podczas terapii lekiem B-VEC. W badaniu brało udział od 28 (pierwszy pomiar) do 6 (pomiar w 104. tygodniu) chorych. Uzyskano następujące wyniki:

- ⊗ stan początkowy - 64,7 (SD = 18,8)
- ⊗ tydzień 26 - 70,0 (SD = 22,6)
- ⊗ tydzień 39 - 69,0 (SD = 20,1)
- ⊗ tydzień 52 - 71,9 (SD = 20,0)
- ⊗ tydzień 78 - 75,6 (SD = 12,6)
- ⊗ tydzień 104 - 76,7 (SD = 15,4).

Celem badania przekrojowego *Linertova 2026* była ocena jakości dorosłych chorych z EB w siedmiu krajach europejskich (Austria n=33, Bułgaria n=18, Niemcy n=58, Węgry n=18, Włochy n=45, Francja n=125 i Hiszpania n=31) przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniu wzięło udział łącznie 328 osób z EB; 61% stanowiły kobiety, a 46% cierpiało na dystroficzną postać EB. U 58% chorych zdiagnozowano ciężką postać EB (brak danych dot. liczby ciężkich przypadków DEB). W porównaniu z populacją ogólną chorzy z EB wykazywali znacznie niższą jakość życia związaną ze zdrowiem ($p < 0,005$). Obciążenie objawami i pogorszenie sprawności funkcjonalnej były głównymi czynnikami powodującymi pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem. Wyniki wskazują na głębokie pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku EB, szczególnie w ciężkich przypadkach.

Przeprowadzenie badania winietowego, opartego na scenariuszach, z reprezentatywną próbą populacji ogólnej Zjednoczonego Królestwa ($N = 1\,139$) i chorych z DEB ($N = 44$), oraz oszacowanie jakości życia było celem badania *Lewis 2026*. Scenariusze zdefiniowano na podstawie różnych cech, w tym liczby i powierzchni ran, bólu, swędzenia oraz liczby godzin poświęconych na pielęgnację ran. Uczestnicy oceniali scenariusze z perspektywy pacjenta lub opiekuna, korzystając odpowiednio z kwestionariuszy EQ-5D-3L lub EQ-5D-Y-3L. Wyniki badania winietowego (przemapowane na polskie wartości jakości życia) wykorzystano w analizie podstawowej, a wartości oryginalne, przedstawione w publikacji *Lewis 2026*, testowano w analizie wrażliwości. Szczegóły dotyczące tego badania przedstawiono w rozdziale 5.5.

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

Tabela 66.

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

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan modelu	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów
Marinkovich 2025	EQ-VAS	Stan początkowy	64,7	SD = 18,8	28
		Tydzień 26	70,0	SD = 22,6	21
		Tydzień 39	69,0	SD = 20,1	22
		Tydzień 52	71,9	SD = 20,0	18
		Tydzień 78	75,6	SD = 12,6	14
		Tydzień 104	76,7	SD = 15,4	6
Murrell 2025	EQ-VAS	Stan początkowy - Oleogel-S10	60,0	b/d	4
		Miesiąc 12 - Oleogel-S10	70,3	b/d	15
		Miesiąc 24 - Oleogel-S10	57,8	b/d	12
		Stan początkowy - grupa kontrolna	63,6	b/d	6
		Miesiąc 12 - grupa kontrolna	82,0	b/d	19
		Miesiąc 24 - grupa kontrolna	73,2	b/d	20
Hussain 2024	EQ-5D-5L	Typowy stan	0,601	b/d	302
		Najgorszy stan	0,141	b/d	302
Aranda-Reneo 2024	EQ-5D-5L	Chory z EB	0,61	0,2	15
	EQ-5D-3L		0,50	0,36	24
	EQ-5D-5L VAS		48,7	21,33	15
	EQ-5D-3L VAS		65,6	15,84	24
	EQ-5D-5L	Opiekun chorego z EB	0,76	0,15	8
	EQ-5D-5L VAS	Opiekun chorego z EB	54,13	15,71	
Angelis 2022	EQ-5D	Dorosły chory z DEB	0,456	SD = 0,328	46
		Opiekun dziecka z DEB	0,749	SD = 0,277	46
	EQ-5D VAS	Dorosły chory z DEB	61,9	SD = 23,9	46
		Nastoletni chory z DEB	54,8	SD = 18,2	20
		Opiekun dziecka z DEB	74,3	SD = 16,6	46
Villar Hernández 2022	SF-36 (General Health)	Chory z DDEB	34,1	11,0	6
		Chory z RDEB	37,0	9,2	10
Togo 2020	CDLQI	Dziecko z DEB - średnia	11,5	0-23	40
		Dziecko z DEB - mediana	12,5		

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan modelu	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów
	DLQI	Dorosły z DEB - średnia	7,5	0-28	
		Dorosły z DEB - mediana	4,0		
Tabolli 2009	EQ-VAS	Dziecko z EB	59	SD = 19	13
		Dorosły z EB	62	SD = 23	66
		Chory z RDEB	61	SD = 23	b/d
		Chory z DDEB	68	SD = 24	
Lewis 2026	EQ-5D	Bardzo łagodny, perspektywa pacjenta	0,491	SD = 0,316	1 139 (populacja ogólna w badaniu winietowym opartym o scenariusze)
		Łagodny, perspektywa pacjenta	0,22	SD = 0,399	
		Umiarkowany, perspektywa pacjenta	-0,281	SD = 0,361	
		Ciężki, perspektywa pacjenta	-0,448	SD = 0,245	
		Bardzo łagodny, perspektywa opiekuna	0,443	SD = 0,323	
		Łagodny, perspektywa opiekuna	0,024	SD = 0,473	
		Umiarkowany, perspektywa opiekuna	-0,443	SD = 0,330	
		Ciężki, perspektywa opiekuna	-0,543	SD = 0,174	
		Bardzo łagodny, perspektywa pacjenta	0,457	SD = 0,346	44 (chorzy z DEB)
		Łagodny, perspektywa pacjenta	0,077	SD = 0,407	
		Umiarkowany, perspektywa pacjenta	-0,315	SD = 0,339	
		Ciężki, perspektywa pacjenta	-0,462	SD = 0,283	
		Bardzo łagodny, perspektywa opiekuna	0,079	SD = 0,412	
		Łagodny, perspektywa opiekuna	-0,194	SD = 0,447	
		Umiarkowany, perspektywa opiekuna	-0,464	SD = 0,317	
		Ciężki, perspektywa opiekuna	-0,550	SD = 0,157	
Linertova 2026	EQ-5D	Chory z DEB	0,61	SD = 0,32	150
		Chory z innym niż ciężkie EB	0,78	SD = 0,23	137
		Chory z ciężkim EB	0,52	SD = 0,34	191
		Chory z EB	0,63	SD = 0,32	328
		Populacja ogólna	0,887*	n/d	n/d

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan modelu	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów
	EQ-5D VAS	Chory z DEB	56,50	SD = 23,61	150
		Chory z innym niż ciężkie EB	69,82	SD = 20,1	137
		Chory z ciężkim EB	53,04	SD = 22,68	191
		Chory z EB	60,01	SD = 23,15	328
		Populacja ogólna	75,41*	n/d	n/d

*wartość jakości życia populacji ogólnej w danych państwach uśredniono, biorąc pod uwagę liczbę chorych z poszczególnych państw

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 dystroficzna postać pęcherzowego oddzielania się naskórka;
- **interwencja:** beremagene geperpavec (B-VEC);
- **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- **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 poglądowe, 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 67.

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*	2 131 188	146 963
#2	"Vyjuvek" OR "beremagene geperpavec" OR "beremagene" OR "geperpavec" OR "B-VEC" OR "BVEC" OR "KB103"	52	13
#3	#1 AND #2	4	1

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2026 r.

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 68.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Vyjuvek	0
2	beremagene geperpavec	3
Trafień łącznie		3

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2026 r.

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 najlepszego leczenia wspomagającego.

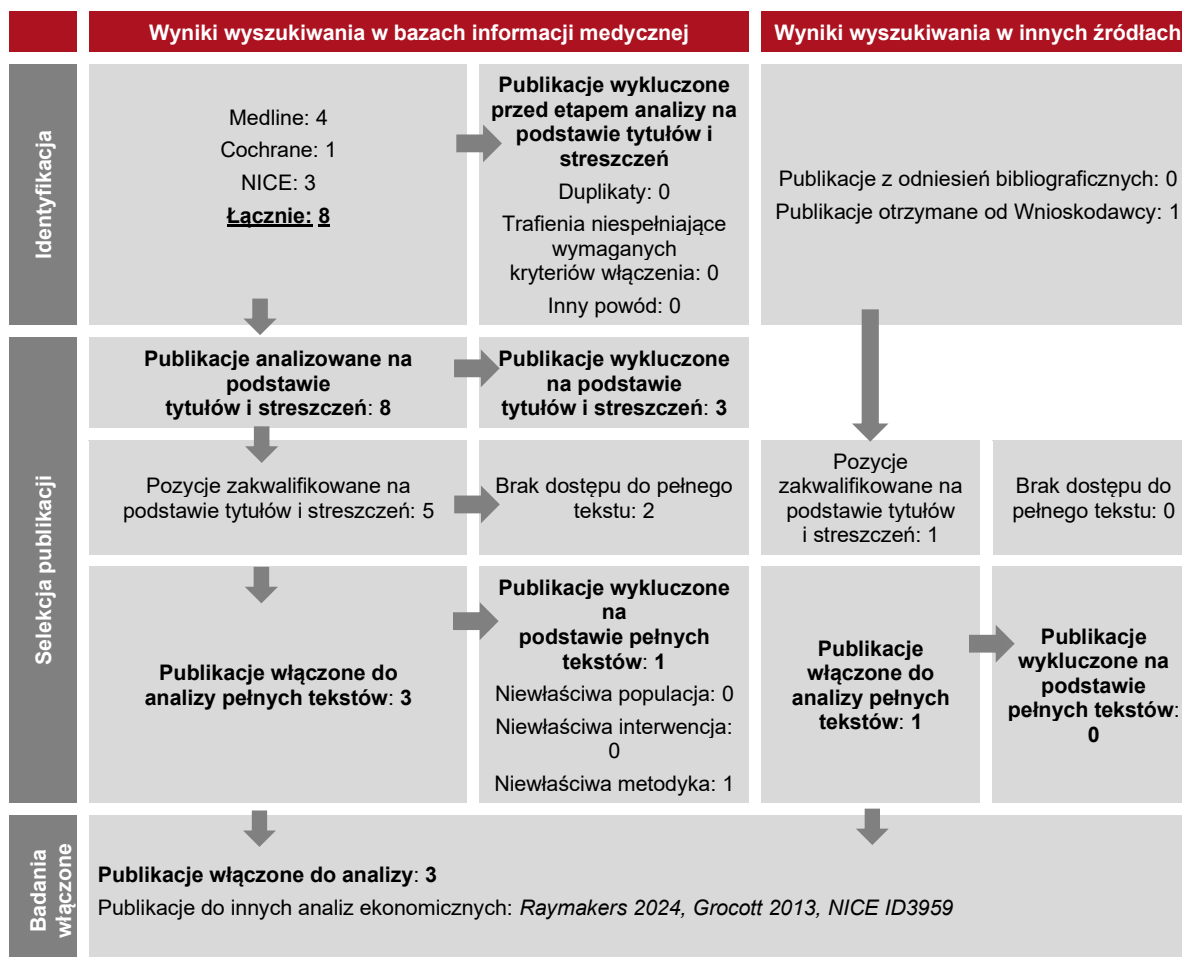
15.2.3. Selekcja badań

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 15.

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 8 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 3 publikacje.

Dodatkowo przeanalizowano 1 publikację dostarczoną przez Wnioskodawcę. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 analizy ekonomiczne. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Model symulacyjny

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: badania I i II fazy GEM-1/2, badania III fazy GEM-3 oraz przedłużonego badania OLE (*Dane od Wnioskodawcy, Guide 2022, Marinkovich 2025*), przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.



15.3.1. Algorytm modelu symulacyjnego

Model symulacyjny wykonano w programie R. Poniżej przedstawiono jego algorytm działania.

1. Utworzenie kohorty 1 000 chorych, którzy rozpoczną terapię B-VEC oraz kohorty 1 000 chorych, którzy rozpoczną terapię BSC (odpowiadającej kohorcie placebo w badaniach klinicznych).
2. Każdego chorego przydzielono losowo do początkowej grupy wiekowej <6 lat, 6-17 lat lub ≥18 lat, z jednorodnym prawdopodobieństwem (1/3 dla każdej grupy wiekowej). Zamiast rozkładu grup wiekowych obserwowanego w badaniach klinicznych (Tabela 6.) zastosowano rozkład jednorodny, aby zapewnić wystarczającą liczbę chorych w każdej grupie wiekowej.
3. Każdemu choremu przypisano średnią powierzchnię ciała (BSA) w zależności od przypisanej mu grupy wiekowej, tj. kolejno [redacted] odpowiednio

dla grup <6; 6-17 oraz ≥18 lat. Szczegóły dotyczące oszacowania średniego BSA przedstawiono w rozdziale 5.2.

4. Każdemu choremu losowo przydzielono początkowy stan zdrowia. Założono, że prawdopodobieństwo uzyskania stanu łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego wynosi 1/3 (założono początkowo brak chorych w stanie bardzo łagodnym, ponieważ nie oczekuje się, że będą oni szukać pomocy w leczeniu DEB). Zamiast rozkładu stanów zdrowia określonego na podstawie badań klinicznych (Tabela 8.) zastosowano rozkład jednorodny, aby zapewnić wystarczającą liczbę obserwacji dot. każdego stanu zdrowia w każdej grupie wiekowej. Ponadto, początkowy rozkład stanów zdrowia nie powinien mieć wpływu na wyniki modelu symulacyjnego z uwagi na to, że jego wyniki (dot. przejść między stanami, zużycia fiolek oraz liczby podań leku B-VEC) są naliczane odrębnie dla obserwowanych stanów zdrowia.
5. Każdemu choremu losowo przypisano początkowy udział BSA pokrytego przez rany przewlekłe oraz rany nawracające, w zależności od przypisanego mu stanu zdrowia, zgodnie z rozkładem jednorodnym oraz zakresami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Procentowe BSA pokryte ranami otwartymi w uwzględnionych stanach zdrowia

Stan zdrowia	Procentowe BSA pokryte przez rany otwarte	
		Łącznie
Bardzo łagodny		0,0 - 2,1%
Łagodny		2,1 - 5,0%
Umiarkowany		5,0 – 25,0%
Ciężki		25,0 – 40,0%*

*zgodnie z definicją ciężkiego stanu zdrowia wartość górnego zakresu powinna wynosić 100%, natomiast w celu zachowania rozsądnego rozkładu, który realnie odzwierciedlałby kohortę chorych z DEB w stanie ciężkim, przyjęto arbitralnie ograniczenie maksymalnej BSA pokrytej przez rany otwarte jako 40% BSA

Początkową powierzchnię ciała pokrytą ranami przewlekłymi oraz nawracającymi obliczono jako iloczyn BSA chorego oraz wylosowanego udziału BSA pokrytego przez rany przewlekłe oraz rany nawracające.

6. Każdemu choremu przypisano średnią liczbę ran przewlekłych i nawracających, w zależności od przypisanego mu stanu zdrowia, zgodnie z wartościami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 70.

Oszacowanie liczby ran nawracających i przewlekłych w uwzględnionych stanach zdrowia na podstawie badania Eng 2021

Parametr	Średnia ± SD (zakres) w Eng 2021				
Rany nawracające	11 ± 10 (0 - 45)				
Rany przewlekłe	3 ± 2 (0 - 9)				
Odpowiadające stany zdrowia		Bardzo łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Rany nawracające	zakres (średnia przyjęta dla stanu)				
Rany przewlekłe					

Powierzchnię ciała chorego pokrytą ranami przewlekłymi oraz nawracającymi określono jako podzieloną na odpowiednią ilość ran (według tabeli powyżej), w celu realistycznego odzwierciedlenia symulowanego chorego.

⁹ Ze względu na to, że B-VEC stosuje się wyłącznie na rany otwarte, w przypadku rany zamkniętej na prawdopodobieństwo ponownego otwarcia wpływa to, czy B-VEC był lub nie był nakładany w ostatnim tygodniu przed jej zamknięciem



8. W przypadku kohorty BSC nie stosowano leku B-VEC, natomiast w przypadku kohorty B-VEC nakładano lek:
 - a. na wszystkie otwarte rany – w przypadku, gdy całkowite BSA pokryte otwartymi ranami wynosi mniej niż 200 cm²; w innym przypadku:
 - b. na wszystkie otwarte rany przewlekłe – w przypadku, gdy całkowite BSA pokryte otwartymi ranami przewlekłymi wynosi mniej niż 200 cm²; w innym przypadku:
 - c. na pierwsze 200 cm² otwartych ran przewlekłych,
 z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla każdego podania leku. Takie założenie odzwierciedla:
 - priorytet leczenia ran przewlekłych, względem nawracających,
 - maksymalne dopuszczalne dawkowanie B-VEC w ciągu tygodnia (2 ml leku, wystarczające na pokrycie 200 cm²), zgodnie z *ChPL Vyjuvek®* oraz
 - compliance B-VEC w [REDACTED]
9. [REDACTED]
 [REDACTED], obliczane jest całkowite procentowe BSC pokryte ranami otwartymi w przypadku każdego chorego i na tej podstawie nadawany jest stan zdrowia chorego, zgodnie z definicją stanów zdrowia (Tabela 69.; ostatnia kolumna). Przejścia między stanami zdrowia są śledzone przez pierwsze 104 tygodnie symulacji, ponieważ po tym okresie zaobserwowano stabilizację symulowanych chorych w stanach zdrowia.

10. Obliczane jest również zużycie leku, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 72.
Tygodniowe dawkowanie B-VEC

Grupa chorych		Liczba zużytych fiolek leku Vyjuvek® w ramach pojedynczego podania		
		Średnia	Chorzy biorący udział w dzieleniu fiolek	
			Tak	Nie
Chory w kohorcie BSC lub chory nieposiadający otwartych ran		0,00	0,00	0,00
Chory w kohorcie B-VEC, posiadający otwarte rany	≤50 cm ² otwartych ran	0,40	0,25	1,00
	od 50 do 100 cm ² otwartych ran	0,60	0,50	1,00
	od 100 do 150 cm ² otwartych ran	0,80	0,75	1,00
	≥150 cm ² otwartych ran	1,00	1,00*	1,00*
Udział		n/d	80%**	20%**

*Maksymalne tygodniowe dawkowanie B-VEC (ChPL Vyjuvek®)

**Założenie

oraz przypisywana jest obecność lub brak obecności podania B-VEC w danym tygodniu. W analizie podstawowej przyjęto, że 80% chorych będzie uczestniczyło w dzieleniu fiolek, tj. jeżeli w przypadku pojedynczego podania chory wymaga zużycia <4 strzykawek, pozostałe strzykawki zostaną wykorzystane przez innych chorych, natomiast w przypadku pozostałych 20% chorych pojedyncze podanie leku wiąże się ze zużyciem całej fiolek leku, tj. niewykorzystane strzykawki z lekiem będą utylizowane. W analizie wrażliwości założono, że chorzy w łagodniejszych stanach zdrowia (<5% powierzchni ciała pokrytej ranami) będą częściej uczestniczyć w dzieleniu fiolek (90%). Testowano również wariant optymalizacji fiolek u wszystkich chorych (100%). Zaobserwowano, że po około 2–3 latach zużycie fiolek B-VEC na cykl ustabilizowało się, co świadczy o słuszności przeprowadzenia symulacji w horyzoncie ok. 3-letnim.

11. Po zakończeniu symulacji zwracane są jej wyniki (rozdział 15.3.4.). W przypadku braku stabilizacji wyników symulacja była powtarzana. W przypadku wyników dotyczących 1., 2. i 3. roku, brane są pod uwagę wyniki odpowiednio dla tygodni 1-52; 53-104 oraz 105-156.

15.3.2. Symulacja kohorty BSC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.3.3. Symulacja kohorty B-VEC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.3.4. Wyniki modelu symulacyjnego

- ⊕ Zaobserwowane przejścia między stanami w modelu Markowa, które występowały w kolejnych cyklach (13-tygodniowych), w horyzoncie 2-letnim, dla obu symulowanych kohort, dla każdej z trzech grup wiekowych.
- ⊕ Średnia i SE dot. zużycia liczby fiolek leku Vyjuvek® w cyklu 1., 2. lub 3. roku leczenia w danym stanie zdrowia, dla każdej z trzech grup wiekowych w kohorcie B-VEC.
- ⊕ Średnia i SE dot. liczby podań leku Vyjuvek® w cyklu 1., 2. lub 3. roku leczenia w danym stanie zdrowia, dla każdej z trzech grup wiekowych w kohorcie B-VEC.

Wyniki te są zwracane do odpowiednio przygotowanego szablonu programu MS Excel. Po zakończeniu działania modelu symulacyjnego szablon ten służy jako wsad do modelu Markowa. Wykorzystanie tych wyników w niniejszej analizie opisano szczegółowo w dalszej części niniejszego raportu (rozdziały 5.2.1., 6.1.1. oraz 6.5.).

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

Tabela 73.

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: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dodatkowego 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)	n/d

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
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	n/d
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 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	NIE
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. Macierze przejść między stanami ciężkości choroby - kohorta B-VEC	26
Tabela 2. Macierze przejść między stanami ciężkości choroby - kohorta BSC	28
Tabela 3. Macierze przejść między stanami ciężkości choroby w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym rozkładu podtypów DEB na podstawie badania GEM-3 - kohorta B-VEC	30
Tabela 4. Macierze przejść między stanami ciężkości choroby w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym rozkładu podtypów DEB na podstawie badania GEM-3 - kohorta BSC	33
Tabela 5. Źródło oszacowania śmiertelności wybranych kohort w modelu Markowa	37
Tabela 6. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	43
Tabela 7. Początkowa charakterystyka antropometryczna chorych w modelu	44
Tabela 8. Oszacowanie początkowego rozkładu stanów zdrowia na podstawie badania <i>Bruckner 2020</i>	45
Tabela 9. Liczba zdarzeń zaobserwowanych w ramach badania opisanego w publikacji <i>Eng 2021</i>	46
Tabela 10. Częstość objawów klinicznych DEB oszacowana na podstawie <i>Eng 2021</i>	46
Tabela 11. Alternatywna częstość objawów klinicznych DEB oszacowana na podstawie <i>Debra 2023</i>	47
Tabela 12. Mapowanie stanów zdrowia między analizą <i>NICE HST28</i> a niniejszą analizą	49
Tabela 13. Wartości użyteczności, uzyskane przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D, przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	51
Tabela 14. Wartości użyteczności populacji ogólnej oszacowane na podstawie publikacji <i>Golicki 2021</i>	52
Tabela 15. Parametry jakości życia opiekunów rodzinnych	53

Tabela 16. Wycena średniej wartości punktu, w zależności od przyjętej formy opieki medycznej, na podstawie <i>Informatora o umowach NFZ</i> za 2026 rok	57
Tabela 17. Liczba fiolek leku Vyjuvek® zużywanych w 13-tygodniowym cyklu, przyjęta w modelu Markowa; średnia (SE).....	61
Tabela 18. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	64
Tabela 19. Charakterystyka kosztowa leku Vyjuvek® (PLN)	65
Tabela 20. Koszt leku uwzględniony w analizie podstawowej (PLN).....	65
Tabela 21. Liczba podań leku Vyjuvek® w 13-tygodniowym cyklu, przyjęta w modelu Markowa; średnia (SE)	66
Tabela 22. Odsetek chorych z DEB, którzy stosują wybrane leki wspomagające w zależności od stanu zdrowia, przyjęty w analizie podstawowej	68
Tabela 23. Odsetek chorych z DEB, którzy stosują wybrane leki wspomagające w zależności od stanu zdrowia, przyjęty w analizie wrażliwości.....	69
Tabela 24. Podsumowanie kosztów leków wspomagających	70
Tabela 25. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w leczeniu osteoporozy i anemii.....	72
Tabela 26. Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawów klinicznych	73
Tabela 27. Koszty hospitalizacji uwzględnione w ramach kosztów leczenia objawów klinicznych	74
Tabela 28. Koszty leczenia objawów klinicznych w cyklu (PLN)	76
Tabela 29. Zużycie zasobów monitorowania terapii BSC przyjęte w analizie podstawowej na podstawie <i>NICE HST28</i>	77
Tabela 30. Podsumowanie kosztów monitorowania terapii BSC w analizie podstawowej (PLN).....	77

Tabela 31. Zużycie zasobów monitorowania terapii BSC przyjęte w analizie wrażliwości na podstawie *Debra 2023*78

Tabela 32. Koszty jednostkowe badań uwzględnionych w ramach kwalifikacji do programu lekowego79

Tabela 33. Koszty jednostkowe badań uwzględnionych w ramach monitorowania w programie lekowym.....80

Tabela 34. Wyroby medyczne, które otrzymują chorzy z EB w Polsce81

Tabela 35. Produkty, dedykowane chorym z EB, rozliczane w celu zaopatrzenia chorych w opatrunki82

Tabela 42. Podsumowanie oszacowania kosztów opatrunków (na cykl) w grupach wiekowych i stanach zdrowia (PLN).....91

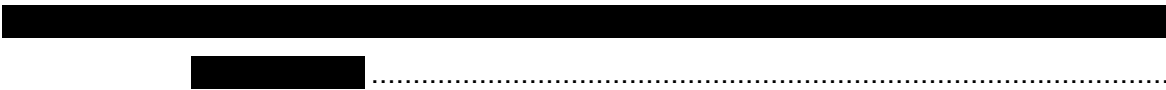
Tabela 43. Średni czas pracy opiekuna formalnego przeznaczony na zmianę opatrunków chorego, uwzględniony w raporcie *NICE HST28*92

Tabela 44. Koszty świadczeń dotyczących zmiany opatrunków przez opiekuna formalnego	93
Tabela 45. Podsumowanie kosztów opieki formalnej.....	93
Tabela 46. Podsumowanie kosztów różniących ponoszonych na porównywane technologie medyczne w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	94
Tabela 47. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	96
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu symulacyjnego i przyjęte założenia	108
Tabela 49. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne –perspektywa płatnika publicznego	111
Tabela 50. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne –perspektywa wspólna	111
Tabela 51. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne –perspektywa społeczna	112
Tabela 52. Wyniki analizy CUA	112
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego	115
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna	119
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa społeczna	124
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji	129
Tabela 57. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	130

Tabela 58. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego	136
Tabela 59. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie społecznej	136
Tabela 60. Wyniki analizy z publikacji <i>Raymakers 2024</i>	140
Tabela 61. Wyniki analizy z publikacji <i>Grocott 2013</i>	141
Tabela 62. Wyniki analizy z raportu NICE ID3959	142
Tabela 63. Średnie roczne koszty leczenia DEB w 5 państwach europejskich, na podstawie <i>Angelis 2022</i>	144
Tabela 64. Porównanie kosztów rocznych między niniejszą analizą a analizą <i>Angelis 2022</i>	145
Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	159
Tabela 66. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	164
Tabela 67. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	167
Tabela 68. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	167
Tabela 69. Procentowe BSA pokryte ranami otwartymi w uwzględnionych stanach zdrowia	172
Tabela 70. Oszacowanie liczby ran nawracających i przewlekłych w uwzględnionych stanach zdrowia na podstawie badania Eng 2021	173

Tabela 72. Tygodniowe dawkowanie B-VEC	175
Tabela 73. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	182

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	23
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniu <i>Petrof 2022</i> oraz przeżycie populacji ogólnej Polski	37
Rysunek 3. Krzywe przeżycia przyjęte w analizie podstawowej w zależności od stanu zdrowia i podtypu DEB	38
	39
	40
	40
	41
	41
Rysunek 9. Podsumowanie tygodniowego zużycia leku, w przypadku chorego biorącego udział w dzieleniu fiołki	59
	137
	137
	138
	138
Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	160

Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą169

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza kliniczna, MAHTA 2026
Analiza problemu decyzyjnego	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2026
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2026
Angelis 2022	Angelis A., Mellerio J.E., Kanavos P. <i>Understanding the socioeconomic costs of dystrophic epidermolysis bullosa in Europe: a costing and health-related quality of life study</i> . Orphanet J Rare Dis. 2022 Sep 6;17(1):346
Ara 2011	Ara R., Wailoo A. <i>NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models [Internet]</i> . London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Jul
Aranda-Reneo 2024	Aranda-Reneo I., Oliva-Moreno J., Peña-Longobardo L.M. i in., <i>Economic burden and health-related quality of life in patients with epidermolysis bullosa in Spain</i> . Orphanet J Rare Dis. 2024 Sep 23;19(1):352
Bruckner 2020	Bruckner, A.L., Losow, M., Wisk J. i in., <i>The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers</i> . Orphanet J Rare Dis 15, 1 (2020)
ChPL JUVIT D3®	Charakterystyka Produktu Leczniczego JUVIT D3®
ChPL Vyjuvek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyjuvek®
Cianfarani 2017	Cianfarani F., Zambruno G., Castiglia D., Odorisio T. <i>Pathomechanisms of Altered Wound Healing in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . Am J Pathol. 2017 Jul;187(7):1445-1453
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej; oczekiwanej liczby ośrodków, w których przygotowywana będzie technologia lekowa; oryginalnego modelu Markowa; oryginalnego modelu symulacyjnego; [Redacted]
Dane refundacyjne NFZ	Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (maj 2025 r. – kwiecień 2026 r.)
Debra 2023	Debra UK, <i>EB Insights Study</i> , https://www.debra.org.uk/wp-content/uploads/2024/10/Full-EB-insights-study-2023.pdf (data dostępu: 04.08.2026 r.)
Diagram PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 15.12.2025 r.)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Eng 2021	Eng V.A., Solis D.C., Gorell E.S. i in., <i>Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey</i> , Journal of the American Academy of Dermatology, 85(5), 2021
Fine 2010	Fine J.D. <i>Inherited epidermolysis bullosa</i> . Orphanet J Rare Dis. 2010 May 28;5:12
Głuszko 2023	Głuszko P., Sewerynek E., Misiorowski W. i in., <i>Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022</i> . Endokrynologia Polska 2023;74(1):5–15
Golicki 2010	Golicki D., Jakubczyk M., Niewada M. i in., <i>Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe</i> . Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97
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 May 25;131(5):484-486
Grocott 2013	Grocott P., Blackwell R., Currie C. i in., <i>Woundcare research for epidermolysis bullosa: designing products with the users</i> . Dermatological Nursing, 2013
Guide 2022	Guide S.V., Gonzalez M.E., Bağcı I.S. i in., <i>Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2211-2219
Gurevich 2022	Gurevich I., Agarwal P., Zhang P. i in., <i>In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial</i> . Nat Med. 2022 Apr;28(4):780-788
Hussein 2024	Hussain S, Worsley C, Noble-Longster J. i in., <i>The 2023 EB Insights Study: The Impact of Epidermolysis Bullosa on the Health-Related Quality of Life of Patients and Their Carers</i> . Presented at the ISPOR 2024.
Inflacja euro	https://www.inflationtool.com/euro
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 10.06.2026 r.)
Kern 2023	Kern J.S., Sprecher E., Fernandez M.F. i in., <i>Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study</i> . Br J Dermatol. 2023 Jan 23;188(1):12-21.
Kim 2018	Kim M., Li M., Intong-Wheeler L.R.A. i in., <i>Epidemiology and Outcome of Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa in Australia and New Zealand</i> . Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12;98(1):70-76
Kulaga 2015	Kulaga Z., Rózdżyńska-Świątkowska A., Grajda A. i in., <i>Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia</i> https://www.dziecizdrowoodzywione.pl/wp-content/uploads/2020/05/SIATKI-WHO-OLA-i-OLAF.pdf (data dostępu: 04.08.2026 r.)
Lewis 2026	Lewis D., Smith A.B., van Keep M. i in., <i>Eliciting health state utilities for open wounds in dystrophic epidermolysis bullosa</i> . Qual Life Res. 2026 Jul 23;35(9):237

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Linertova 2026	Linertová R., Péntek M., Rodríguez-Díaz B. i in., <i>Health-related quality of life in adults with epidermolysis bullosa: a cross-sectional study in seven European countries using EQ-5D-5L</i> . Orphanet J Rare Dis. 2026 Mar 19;21(1):167
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Marinkovich 2025	Marinkovich M.P., Paller A.S., Guide S.V. i in., <i>Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . Am J Clin Dermatol 26, 623–635 (2025).
MP 2025	Baza leków, Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/leki/ (data dostępu: 04.08.2026 r.)
Murrell 2025	Murrell D. F., Bodemer C., Bruckner A. L. i in., <i>Long-term safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch bark extract) in epidermolysis bullosa: 24-month results from the phase III EASE study</i> , British Journal of Dermatology, Volume 192, Issue 6, June 2025, Pages 1007–1017.
NFZ Raport Otyłość	ezdrowie, NFZ o zdrowiu. <i>Otyłość i jej konsekwencje</i> . 2025
NICE HST28	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Highly Specialised Technology. Birch bark extract for treating skin wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa [ID1505]</i> , 2023
NICE ID3959	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Beremagene geperpavec for treating skin wounds associated with dystrophic epidermolysis bullosa [ID3959]</i> , Draft guidance, Committee papers, 2026
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Nystrom 2021	Nyström A., Bruckner-Tuderman L., Kiritsi D. <i>Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Secondary Disease Mechanisms and Disease Modifiers</i> . Front Genet. 2021 Sep 28;12:737272
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Petrof 2022	Petrof G., Papanikolaou M., Martinez A.E. i in., <i>The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database</i> . Br J Dermatol. 2022 May;186(5):843-848
Prior 2015	Prior J.C., Langsetmo L., Lentle B.C. i in., <i>Ten-year incident osteoporosis-related fractures in the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study — Comparing site and age-specific risks in women and men</i> . Bone. 2015;71:237–243
Program lekowy	Wnioskowany program lekowy „LECZENIE DYSTROFICZNEGO PĘCHERZOWEGO ODDZIELANIA SIĘ NASKÓRKA” (ICD-10: Q81.2) ustalony przez Ministra Zdrowia
RACGP 2024	https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/osteoporosis/ongoing-monitoring (data dostępu: 04.08.2026 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Raymakers 2024	Raymakers A.J.N., Kesselheim A.S., Mostaghimi A., Feldman W.B. <i>Estimated Spending on Beremagene Geperpavec for Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . JAMA Dermatol. 2024 Mar 1;160(3):297-302
Reimer 2020	Reimer A., Hess M., Schwieger-Briel A. i in., <i>Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study</i> . British Journal of Dermatology. 2020 Jun;182(6):1437-1448
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
Schwieger-Briel 2017	Schwieger-Briel A., Kiritsi D., Schempp C. i in., <i>Betulin-Based Oleogel to Improve Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Prospective Controlled Proof-of-Concept Study</i> . Dermatol Res Pract. 2017;2017:5068969
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 04.08.2026 r.)
Tablice trwania życia 2025	Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990-2025 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2025-r-,2,20.html (data dostępu: 04.08.2026 r.)
Taboli 2009	Taboli S., Sampogna F., Di Pietro C. i in., <i>Quality of life in patients with epidermolysis bullosa</i> . Br J Dermatol. 2009 Oct;161(4):869-77
Tang 2021	Tang J.Y., Marinkovich M.P., Lucas E. i in., <i>A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> . Orphanet J Rare Dis. 2021 Apr 13;16(1):175
Togo 2020	Togo C.C.G., Zidorio A.P.C., Gonçalves V.S.S. i in., <i>Quality of life in people with epidermolysis bullosa: a systematic review</i> , Quality of Life Research, 29, 2020
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
Villar Hernández 2022	Villar Hernández, A.R., Molero Alonso, F., Aguado Marín, Á.J., Posada de la Paz, M., <i>Transcultural Validation of a Spanish Version of the Quality of Life in Epidermolysis Bullosa Questionnaire</i> , International Journal of Environmental Research and Public Health, 19, 2022.
WHO	https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 04.08.2026 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 77/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 lipca 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 74/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 lipca 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne Zarządzenie nr 102/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie podstawowa opieka zdrowotna	Zarządzenie nr 22/2025/DSM Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna
Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 23/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie