

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Produkt leczniczy Koselugo[®]
(selumetynib) w leczeniu
objawowych, nieoperacyjnych
nerwiakowłókniaków
splotowatych u dzieci i młodzieży
w wieku 3 lat i starszych
z neurofibromatozą typu 1 (NF1)
– analiza ekonomiczna

Kraków, październik 2022

Aktualizacja analizy: maj 2023



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. ANALIZA EKONOMICZNA	9
1.1. METODYKA	9
1.1.1. CEL ANALIZY.....	9
1.1.2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	9
1.1.3. ZDEFINIOWANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ.....	12
1.1.4. PERSPEKTYWA.....	12
1.1.5. HORYZONT CZASOWY.....	12
1.1.6. DYSKONTOWANIE.....	13
1.1.7. TECHNIKA ANALITYCZNA.....	13
1.2. MODEL DECYZYJNY	14
1.2.1. OPIS MODELU.....	14
1.2.2. GŁÓWNE ZAŁOŻENIA MODELU.....	17
1.2.3. WAJDACJA MODELU.....	18
1.3. PARAMETRY MODELU	18
1.3.1. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU.....	18
1.3.2. DANE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ.....	19
1.3.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS)	19
1.3.2.2. CZAS DO DYSKONTYNUACJI LECZENIA (TTD)	21
1.3.3. ŚMIERTELNOŚĆ.....	23
1.3.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE.....	24
1.3.5. UŻYTECZNOŚĆ.....	24
1.4. KOSZTY	28
1.4.1. DAWKOWANIE SELUMETYNIBU.....	29
1.4.2. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO KOSELUGO®.....	31
1.4.3. KOSZTY PODANIA/WYDANIA LEKU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO.....	33
1.4.4. KOSZT KWALIFIKACJI, DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA PROGRAMU LEKOWEGO.....	34
1.4.5. KOSZTY LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH.....	39
1.4.6. KOSZTY LECZENIA PRZECIWBÓLOWEGO.....	41
1.4.7. KOSZTY MONITOROWANIA PACJENTÓW NIEOTRZYMUJĄCYCH LECZENIA SELUMETYNIBEM.....	42
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU	44
1.5.1. PARAMETRY TESTOWANE W DETERMINISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI.....	44
1.5.1. PARAMETRY TESTOWANE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI.....	46

1.6.	ANALIZA PROGOWA	47
1.7.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	49
1.7.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI.....	49
1.7.2.	ANALIZA PODSTAWOWA.....	51
1.7.3.	DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	51
1.7.4.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	55
1.8.	OGRANICZENIA	56
1.9.	DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE	57
2.	ZAŁĄCZNIKI	62
2.1.	ŚWIADCZENIA ZWIĄZANE Z KWALIFIKACJĄ I MONITOROWANIEM DO PROGRAMU LEKOWEGO	62
2.1.1.	REZONANS MAGNETYCZNY.....	62
2.1.2.	BADANIA WYKONYWANE W RAMACH PORADY AMBULATORYJNEJ	63
2.1.3.	BADANIA LABORATORYJNE.....	63
2.1.4.	ECHOKARDIOGRAFIA.....	64
2.1.5.	BADANIE OKULISTYCZNE.....	64
2.1.6.	KATALOG AMBULATORYJNYCH GRUP ŚWIADCZEŃ SPECJALISTYCZNYCH	65
2.1.7.	MINIMALNY I MAKSYMALNY KOSZT KWALIFIKACJI, DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA PROGRAMU LEKOWEGO.....	66
2.1.8.	WYCENY PUNKTOWE.....	66
2.2.	LECZENIE PRZECIWBÓLOWE W BADANIU SPRINT	67
2.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW STOSOWANYCH W LECZENIU BÓLU	68
2.4.	PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	71
2.4.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	71
2.4.2.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	73
2.4.3.	CHARAKTERYSTYKA ANALIZ EKONOMICZNYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU	74
2.5.	PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	75
2.5.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....	75
2.5.1.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....	76
2.5.2.	CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU	77
2.6.	ANALIZA PRAKTYKI DECYZYJNEJ - LEKI SIEROCE	78
3.	PIŚMIENNICTWO	85
4.	SPIS TABEL	89
5.	SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	91

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Październik 2022 Aktualizacja analizy: maj 2023	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSC	Najlepsza leczenie wspomagające (ang. <i>Best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSR	Centralna surowicza retinopatia (ang. <i>Central serous retinopathy</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human immunodeficiency virus</i>)
HR	Współczynnik hazardu (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IOP	Ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>Intraocular pressure</i>)
ITT	Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
K-M	Kaplana-Meiera (krzywa)
LCI	Dolny przedział ufności (ang. <i>Lower Confidence Interval</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MEK	Inhibitor kinaz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (ang. <i>Mitogen activated protein kinase kinase</i>)
mg	Miligram
mln	Milion
MPNST	Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumor</i>)
MR, MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NF1	Neurofibromatoza typu 1
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
Op.	Opakowanie
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Overall response rate</i>)
OTC	Lek wydawany bez przepisu lekarza (ang. <i>Over-The-Counter Drug</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)

PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PN	Nerwiakowłókniaki spłotowate (ang. <i>plexiform neurofibromas</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	<i>Partitioned Survival Model</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
r.	Rok
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RDD	Zalecana dzienna dawka (ang. <i>Recommended daily dose</i>)
RPED	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>Retinal pigment epithelial detachment</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SEL	Selumetynib
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
tys.	Tysiąc
UCI	Górny przedział ufności (ang. <i>Upper Confidence Interval</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Skłonność (gotowość) do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Koselugo® (selumetynib), stosowanym w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Koselugo® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD10: Q85.0)”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Koselugo®.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjenci z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami spłotowatymi, z neurofibromatozą typu 1, w wieku ≥ 3 i ≤ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia.

Ocenianą interwencję stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Koselugo® (selumetynib, kapsułka twarda, zawartość opakowań: 10 mg selumetynibu x 60 kapsulek oraz 25 mg selumetynibu x 60 kapsulek) w monoterapii.

W ramach anlizy problemu decyzyjnego [62] zidentyfikowano komparator dla terapii selumetynibem: najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Nie zidentyfikowano interwencji aktywnych stosowanych w warunkach polskich w leczeniu pacjentów z NF1 PN. Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną oraz opinię eksperta klinicznego, w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Koselugo® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (uproszczony *partitioned survival model*), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono stany zdrowotne bez i z progresją choroby, definiowaną jako $\geq 20\%$ zwiększenie objętości guza w stosunku do wartości wyjściowej (lub w stosunku do najmniejszej zidentyfikowanej wartości, jeśli u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Źródłem danych o skuteczności klinicznej (przeżycie wolne od progresji choroby) i bezpieczeństwie ocenianej interwencji oraz czasie trwania terapii selumetynibem są wyniki jednoramiennego badania klinicznego fazy 2 SPRINT faza II podgrupa 1 (publikacja Gross 2020 [31] oraz nieopublikowane wyniki próby klinicznej z najbardziej aktualnymi danymi). W celu oszacowania długości życia pacjentów wykorzystano tablice trwania życia dla populacji polskiej, z ryzykiem zgonu skorygowanym standaryzowanym wskaźnikiem śmiertelności pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Pacjenci w ramieniu komparatora (BSC) nie otrzymują leczenia modyfikującego przebieg choroby, wchodząc do modelu z postępującą chorobą i pozostając w tym stanie aż do momentu zgonu (którego prawdopodobieństwo zostało wyznaczone analogicznie jak dla ocenianej interwencji).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem selumetynibu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wariant z perspektywą wspólną, mając na uwadze koszty ponoszone przez pacjenta w związku z objawowym leczeniem bólu, a także w związku z leczeniem zdarzeń niepożądanych, niewymagających hospitalizacji.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty selumetynibu, koszty związane z podaniem leku (wizyt ambulatoryjnych), koszty kwalifikacji do programu i diagnostyki, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia bólu oraz koszty monitorowania pacjentów nieotrzymujących terapii aktywnej selumetynibem.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie progowej wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 175 926 PLN/QALY.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [60] oraz zgodnie z Wytocznymi AOTMIT [1].

Wyniki analizy

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu selumety nibu wynosi [] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej w grupie BSC []. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Koselugo pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość [].

Łączne koszty w horyzoncie dożywnym, wynikające z zastosowania selumety nibu wynoszą []. W przypadku komparatora koszty te kształtują się na poziomie [].

W dożywnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Koselugo® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). []

W związku z zastosowaniem stopy dyskontowej (3,5%) do QALY oszacowanych w oparciu o badanie wykorzystujące metodę handlowania czasem (ang. time-trade-off, TTO) w analizie podstawowej występuje podwójne dyskontowanie [10,41] (użyteczności TTO zawierają już dyskontowanie z perspektywy indywidualnej). Efekty zdrowotne związane z zastosowaniem selumety nibu w leczeniu NF1PN mogą być zatem niedoszacowane. Wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów należy rozpatrywać w kontekście wyników uzyskanych w wariancie z brakiem dyskontowania efektów zdrowotnych [].

Wnioski końcowe

Nerwiakowłókniki spłotowate występujące w neurofibromatozie typu 1 to niezłośliwe, ale często postępujące i inwazyjne nowotwory osłonek nerwów, które rozwijają się w dowolnym miejscu ciała i w zależności od lokalizacji i wielkości mogą powodować poważne choroby, w tym ból, oszpecenie, deficyty motoryczne, a w najcięższych przypadkach zagrażające życiu powikłania, takie jak niedrożność dróg oddechowych. Choroby te mają znaczny wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów, oddziałując na samopoczucie emocjonalne, sen, aktywność fizyczną, funkcjonowanie społeczne i zdrowie psychiczne.

W obecnej praktyce klinicznej brak jest metody leczenia, która pozwoliłaby na wyleczenie nerwiakowłókniaków spłotowatych lub redukcję ich objętości, a znaczna część pacjentów nie kwalifikuje się do chirurgicznego usunięcia lub wyłuszczenia guzów. Skuteczna terapia z zastosowaniem selumety nibu, dzięki której istnieje możliwość bezpośredniego zmniejszenia objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych, będzie stanowić nowy paradygmat leczenia dla chorych z NF1 PN, którzy do tej pory nie mieli efektywnych klinicznie opcji terapeutycznych.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib) wiązałoby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 z nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami spłotowatymi. []

Należy podkreślić, że obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, jednak przyjęty w 2021 roku Plan dla Chorób Rzadkich zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych m.in. w zakresie proggu efektywności kosztowej dla tych leków [53]. Produkt leczniczy Koselugo® jest lekiem sierocym zarejestrowanym do stosowania w chorobach rzadkich. Efektywność kosztowa selumety nibu (leku o udowodnionej skuteczności w terapii NF1 PN), zgodnie z Planem dla chorób rzadkich, powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości proggu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Koselugo® (selumety nib), stosowanym w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [63] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Koselugo® w ramach programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [60] (zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 w wieku 3 lat i starszych, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą efektywności klinicznej [62, 33]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [55] (po akceptacji przez Ministerstwo Zdrowia, marzec 2023).

Do programu kwalifikowani są pacjenci z NF1 PN, u których spełnione są następujące warunki:

- 1) wiek: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż.;
- 2) powierzchnia ciała $\geq 0,55$ m²;
- 3) zdolność do połknięcia całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości;
- 4) potwierdzone rozpoznanie NF-1 wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88;

- 5) objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak splotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu;
Świadczeniobiorca, który przeszedł resekcję PN może kwalifikować się do leczenia pod warunkiem, że PN nie został całkowicie wycięty i możliwa jest jego ocena wolumetryczna za pomocą badania rezonansu magnetycznego;
- 6) stan sprawności:
 - a) dorośli i dzieci w wieku co najmniej 16 lat stan sprawności co najmniej 70% w skali Karnofsky'ego;
 - b) dzieci w wieku poniżej 16 r.ż. co najmniej 70% w skali Lansky'ego;
- 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
- 8) nieobecność istotnych stanów i schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego, w oparciu o aktualną ChPL;
- 9) brak trwającej terapii przeciwnowotworowej niezależnie od przyczyny, w tym zawłaszcza: radioterapii, chemioterapii, terapii hormonalnej, przeciwnowotworowej immunoterapii lub terapii biologicznej;
- 10) nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST), w PN o radiologicznych lub klinicznych cechach pobudzenia (tzw. Atypowe PN) na podstawie biopsji i badania histopatologicznego;
- 11) brak zmian patologicznych w dokładnym badaniu okulistycznym sugerujących odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatię (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia oraz jaskrę (nie wlicza się w to zaburzeń widzenia związanych z powikłaniami rozwoju typowych dla NF1 glejaków nerwów wzrokowych lub PN oczodołu);
- 12) upływanie co najmniej:
 - a) 4 tygodni od ewentualnego leczenia farmakologicznego z powodu PN oraz ustąpienie wszystkich ostrych działań niepożądanych,
 - b) upływanie co najmniej 6 tygodni od zastosowanej radioterapii,
 - c) upływanie co najmniej 4 tygodni od zabiegu chirurgicznego;
- 13) brak przeciwwskazań do stosowania selumety nibu;
- 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego [55].

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania został zaprezentowany w analizie problemu decyzyjnego [62].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib, lek w postaci kapsułek twardej, zawartość opakowań: 10 mg selumety nibu x 60 kapsułek oraz 25 mg selumety nibu x 60 kapsułek) podawany w monoterapii.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EE04. Selumety nib jest selektywnym

inhibitorem kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2, MEK 1/2). Selumetynib blokuje działanie MEK i hamuje wzrost linii komórkowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK. W związku z tym zahamowanie MEK może zablokować proliferację i przeżycie komórek nowotworowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK [14]

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [62].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Koselugo® nie jest refundowany [51].

Wnioskowany program lekowy [55] następująco określa czas leczenia w programie: leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. W związku z bezpieczeństwem stosowania leczenie może zostać czasowo wstrzymane zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Leczenie NF1 PN jest bardzo ograniczone, gdyż ze względu na charakter guzów nie ma możliwości przeprowadzenia zabiegu radykalnego (w przypadku guzów osłonkowych pni nerwowych w większości zabieg radykalny wiązałby się z koniecznością wycięcia wraz z guzem całego pnia nerwowo-naczyniowego w zakresie kończyny, tj. z praktycznie jej amputacją poprzez wyluszczenie w stawie; w przypadkach guzów przedziałowych lub różnych jam ciała przeciwwskazaniem do resekcji radykalnej jest najczęściej masa guza i jego otoczenie). Operacja wiązałaby się również z ryzykiem poważnych powikłań, takich jak krwotok, ucisk dróg oddechowych, trwałe deficyty neurologiczne i zniekształcenie blizn chirurgicznych. U pacjentów z populacji docelowej stosowany może być wyłącznie zabieg obarczający pnia nerwowo-naczyniowego, co niemal zawsze grozi odrostem guza z masą większą niż wyjściowa i może, w związku z wzmożeniem metabolicznym po zabiegu, skutkować transformacją guza do formy złośliwej nowotworu osłonek nerwów obwodowych (MPNST).

W sytuacji braku skutecznego i bezpiecznego leczenia operacyjnego, a także przyczynowego leczenia farmakologicznego chorzy z NF1 PN zmagają się ze skutkami ucisku guza na pień nerwowy, który powoduje neuropatyczne objawy ruchowe i czuciowe (zaburzenia czucia, czasami także bardzo ciężki świąd) oraz ból receptorowy (zapalny, trzewny, kostny i mięśniowy). Najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) stanowi dla chorych z NF1 PN jedyną opcję terapeutyczną, przy czym często jego elementami są leki nierefundowane, leki stosowane *off-label* czy terapie o charakterze eksperymentalnym. Jakość życia pacjentów z istniejącym guzem jest zła, jednak brak zastosowania agresywnej chirurgii pozwala ograniczyć ich niepełnosprawność.

W sytuacji braku dostępnego leczenia modyfikującego przebieg choroby komparatorem w analizie jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wybór komparatora został przeprowadzony biorąc pod uwagę polską praktykę kliniczną (w tym dostępność do finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych) oraz istniejące dowody naukowe dla leczenia NF1 PN. Wybór ten został potwierdzony i zaakceptowany przez polskiego eksperta klinicznego [34].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [62].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badania klinicznego SPRINT faza II podgrupa 1 [31] włączonego do analizy efektywności klinicznej [33] w niniejszej analizie, jako punkt istotny klinicznie możliwy do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [62] oraz wyniki analizy klinicznej [33], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę [18]. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [62, 33] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz uzasadniono wybór technologii alternatywnej dla produktu Koselugo®, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa selumetynibu.

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [60] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wnioskowaną kategorią refundacyjną dla produktu Koselugo® jest program lekowy. W ramach programu lekowego nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny (substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie).

Perspektywa NFZ jest podstawową perspektywą przyjętą w analizie, natomiast w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano również wyniki analizy dla perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent), mając na uwadze, że pacjent ponosi część kosztów leczenia przeciwbólowego (zarówno po stronie interwencji jak i komparatora) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią selumetynibem. Koszty z perspektywy pacjenta stanowią jednak jedynie niewielką część całkowitych kosztów z perspektywy wspólnej.

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [60] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [60] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [60] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), gdzie wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów z wynikiem w postaci kosztu inkrementalnego.

Jednym z punktów końcowych włączonego do analizy efektywności klinicznej badania klinicznego SPRINT (publikacja Gross 2020 [31]) jest przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), definiowane jako wzrost objętości guza w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 20% lub, jeśli u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, o co najmniej 20% w stosunku do wartości uzyskanej przy najlepszej odpowiedzi. W analizie ekonomicznej PFS służy do określenia, czy pacjenci w ramieniu selumetynibu odnoszą korzyści kliniczne z leczenia, modelowane na podstawie utrzymującej się poprawy jakości życia. Uzyskane wartości PFS wpływają zatem na generowane w dożywotnim horyzoncie efekty zdrowotne wyrażone jako QALY tj. lata życia skorygowane o jakość. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu NF1 PN selumetynibu zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena na zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności.

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało

10 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

NF1 PN jest chorobą różnorodną, która może się manifestować różnorako nawet u osób z tej samej rodziny z identycznymi mutacjami, zależnie od pacjenta [49,39,65,70]. Wzrost nerwiakowłókniaków spłotowatych jest najszybszy u dzieci: pacjenci w wieku 3 – 5 lat doświadczają niekontrolowanych wzrostów, przy medianie tempa wzrostu wynoszącej 35% rocznie [30]. Tego typu wzrosty mogą skutkować bardzo dużą objętością guza i zwiększonym ryzykiem wystąpienia oraz nasilenia się chorób współistniejących, z negatywnym wpływem na jakość życia [30, 31, 69]. Wraz z wiekiem pacjenta spada tempo poziomu wzrostu guzów, a ich objętość u dorosłych osiąga *plateau* [19, 2]. Wzrost objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych o $\geq 20\%$ rocznie jest rzadko obserwowany u dorosłych [19, 2], jednak pacjenci dalej doświadczają obciążenia chorobami współistniejącymi, co sprawia, że utrzymuje się niska jakość życia z niewielką szansą na poprawę [30, 69, 2].

Biorąc pod uwagę przebieg historii naturalnej NF1 PN (postępująca progresja), heterogeniczność choroby oraz ograniczoną dostępność danych, nie było możliwe odpowiednie przedstawienie NF1 PN w kategoriach wzajemnie wykluczających się stanów chorobowych (tj. w ramach modelu Markowa) lub jako serii zdarzeń (tj. dla symulacji na poziomie pacjenta). Dlatego też uproszczone podejście oparte na modelowaniu obszaru pod krzywą (AUC) jest najbardziej odpowiednią strukturą do oszacowania opłacalności selumetynibu w porównaniu z obecnym postępowaniem klinicznym. Takie podejście zmniejsza również liczbę dodatkowych założeń, które w przeciwnym razie byłyby wymagane wraz z przyjęciem alternatywnej struktury modelu.

Wykorzystanie w modelowaniu punktu końcowego *overall response rate* (ORR) z badania SPRINT nie jest odpowiednie, ponieważ populacja z neurofibromatozą typu 1 jest zbyt różnorodna. Odpowiedź u jednego pacjenta wiązać się z zupełnie inną użytecznością w porównaniu z odpowiedzią u innego pacjenta: guzy mogą różnić się pierwotnym rozmiarem oraz lokalizacją. Początkowo rozważano stworzenie modelu opartego na danych z poziomu pacjenta, wykorzystującego regresję uwzględniającą takie potencjalne zmienne jak: lokalizacja nerwiakowłókniaków spłotowatych, wyjściowa objętość PN, tempo wzrostu PN i wiek. Jednak jedyne dostępne dane, na podstawie których można było wykonać takie modelowanie pochodzą z badania SPRINT i są ograniczone do 50 pacjentów, co wyklucza przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Dodatkowo nie zidentyfikowano danych o jakości życia z poziomu pacjentów w badaniu opisującym naturalny przebieg choroby. Nie można było zatem powiązać ilościowo parametrów związanych z objętością guza z jakością życia chorych: modelowanie lokalizacji, objętości, tempa wzrostu nerwiakowłókniaków spłotowatych nie wpłynęłoby na szacunki jakości życia w modelu.

Niewielka liczba pacjentów włączonych do badania SPRINT stanowi wysoce niejednorodną populację, z szerokim zakresem docelowych objętości PN (5,6 do 3 820,0 mL) i z różnymi lokalizacjami guzów (tułów, głowa, szyja, kończyny; przy czym podział ten pokazuje uproszczone grupy lokalizacji PN, dane z raportu z badania klinicznego są znacznie bardziej szczegółowe) [9].

„Intuicyjnie” można postawić hipotezę, że istnieje związek między lokalizacją nerwiakowłókniaków spłotowatych, ich objętością i odczuwanymi objawami, ale liczba pacjentów jest niewystarczająca, aby przeprowadzić znaczącą analizę podgrup. W związku z tym, zamiast tworzyć złożony model, który wymagałby znacznej liczby założeń o wysokim stopniu niepewności, wdrożono bardziej pragmatyczne podejście do modelowania, które najlepiej wykorzystuje dostępne dane poprzez skupienie się na ograniczonej liczbie założeń, zapewniając wiarygodne oszacowanie efektywności kosztowej selumetynibu.

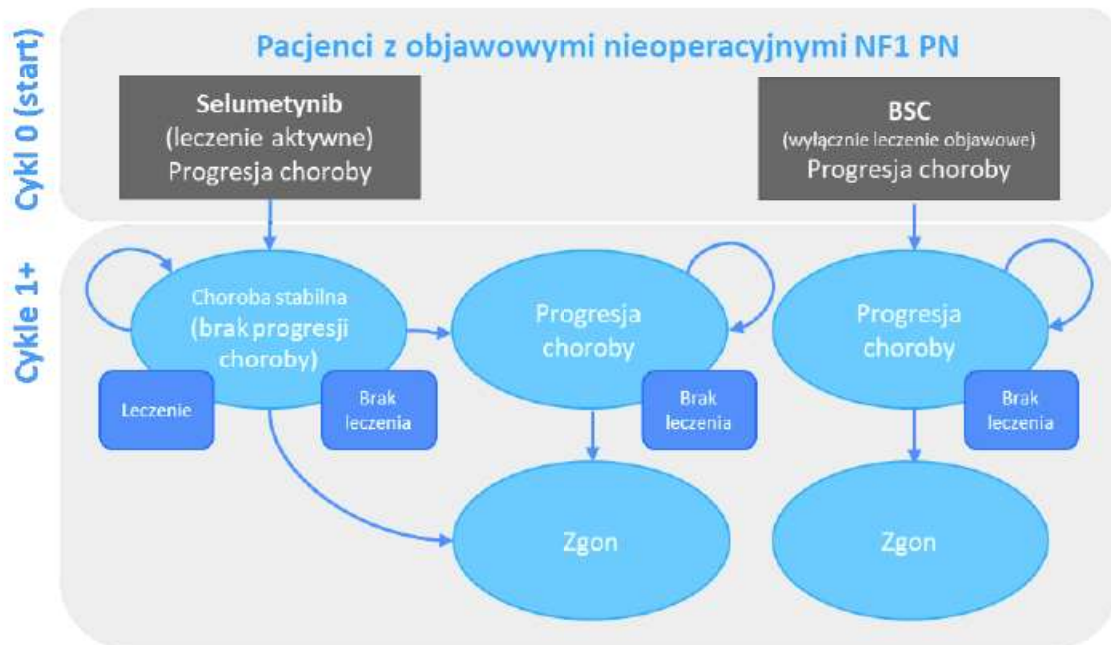
W modelu definicję stanu zdrowotnego z progresją choroby przyjęto zgodnie z definicją punktu końcowego PFS z badania SPRINT. Użyteczności zależne są od wieku i od stanu zdrowotnego (tj. czy u pacjenta nastąpiła lub nie nastąpiła progresja choroby), koszty zależą od tego, czy pacjent jest włączony do leczenia selumety nibem, czy pozostaje bez takiego leczenia.

Progresja i czas trwania leczenia są modelowane niezależnie (w oparciu o krzywe PFS oraz TTD, ang. *time to treatment discontinuation*). W modelu można wyróżnić następujące stany zdrowotne:

- Ramię selumety nibu:
 - Leczenie selumety nibem, brak progresji choroby,
 - Brak leczenia selumety nibem, brak progresji choroby,
 - Brak leczenia selumety nibem, progresja choroby,
 - Zgon,
- Ramię najlepszego leczenia wspomagającego (BSC),
 - Brak leczenia selumety nibem, progresja choroby,
 - Zgon.

Struktura modelu została przedstawiona poniżej:

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



W ramieniu BSC pacjenci nie otrzymują aktywnego leczenia zmniejszającego objętość nerwiakowłókniaków spłotowatych. Pacjenci wchodzą do modelu z postępującą chorobą, zgodną z naturalnym przebiegiem NF1 PN i pozostają w stanie z progresją choroby do śmierci. Mała grupa pacjentów otrzymująca BSC może doświadczać spontanicznego zmniejszenia objętości guza. Zgodnie z wynikami publikacji Akshintala 2020 [2] sytuacja taka miała miejsce u 10/113 pacjentów (8,8%), jednakże spontaniczne zmniejszenie guza zostało zdefiniowane jako objętość raportowana w obserwacji końcowej mniejsza o $\geq 10\%$ od maksymalnej odnotowanej objętości, przy czym zmniejszenie to musiało być udokumentowane w co najmniej dwóch kolejnych badaniach MRI, a odstęp między nimi wynosił od 3 miesięcy do 3 lat. Zmniejszenie objętości guza w przypadku 10 pacjentów było

obserwowane w długim okresie, wynoszącym od 3,7 do 10,3 lat, a siedmiu z dziesięciu pacjentów osiągnęło już wiek dorosły, kiedy zarejestrowano ich maksymalną objętość guza [2]. W badaniu SPRINT definicja co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie jest bardziej rygorystyczna (zmniejszenie objętości PN o $\geq 20\%$ lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, które musi być zaobserwowane w ciągu 3 do 6 miesięcy od pomiaru wyjściowego).

W związku z powyższym przyjęto, że pacjenci w ramieniu BSC pozostają w stanie z progresją choroby. Można uznać, że jest to założenie o charakterze konserwatywnym, ponieważ dane dla naturalnej historii choroby wskazują, że zdecydowana większość pacjentów będzie nadal doświadczać wzrostu objętości guzów aż do wieku dorosłego [31]. Ten wzrost objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych może odpowiednio zwiększyć liczbę i ciężkość chorób współistniejących związanych z PN i prawdopodobnie pogorszyć jakość życia pacjentów. Jednak przy ograniczonej liczbie dostępnych danych nie można określić ilościowo tego wpływu i dlatego konserwatywnie wykluczono go z niniejszej analizy.

W ramieniu selumetynibu, pacjent wchodzi do modelu otrzymując leczenie produktem Koselugo®. Przerwanie leczenia jest modelowane za pomocą krzywej time to treatment discontinuation (TTD), wykorzystując modele parametryczne dopasowane do danych źródłowych pochodzących z badania SPRINT. Pacjenci otrzymujący selumetynib doświadczają stabilizacji choroby w ciągu pierwszego roku leczenia i pozostają w stanie bez progresji dopóki choroba nie zacznie postępować. PFS jest również modelowane przy użyciu ekstrapolacji parametrycznej danych o progresji z poziomu pacjenta z badania SPRINT (data zamknięcia bazy danych: 31 marzec 2021) [5]. Progresja była zdefiniowana jako wzrost objętości guza w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 20% lub, jeśli u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, o co najmniej 20% w stosunku do wartości uzyskanej przy najlepszej odpowiedzi. [31]

Chociaż PFS i TTD modelowane są niezależnie, przyjęto, że jeśli u pacjentów nastąpiła progresja, to nie otrzymują już oni leczenia. Z tego założenia wynika, że istnieje możliwość utrzymania się korzystnego efektu klinicznego po odstawieniu selumetynibu przez pacjenta, tj. każde zmniejszenie objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych lub zmniejszenie ich wzrostu, uzyskane dzięki selumetynibowi, może się utrzymać aż do progresji choroby (jeśli pacjent nie znajduje się już w okresie szybkiej zmiany objętości guza). Brytyjscy eksperci kliniczni zaangażowani w konsultacje przy powstawianiu modelu globalnego zatwierdzili i poparli przesłanki leżące u podstaw włączenia potencjalnych korzyści prewencyjnych i utrzymujących się po przerwaniu leczenia do modelu ekonomicznego [4].

Odsetek pacjentów pozostających w każdym stanie zdrowotnym jest obliczany w kolejnych punktach czasowych. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla każdego stanu zdrowia jest mnożone przez specyficzne dla danego stanu koszty i użyteczności.

Ryzyko zgonu w obu ramionach jest jednakowe i zostało wyznaczone w oparciu o współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej zaczerpnięte z Tablic życia GUS [28], skorygowane standaryzowanym współczynnikiem śmiertelności (SMR), w celu uwzględnienia skróconej średniej długości życia spowodowanej chorobami współistniejącymi związanymi z NF1 (współczynnik specyficzny dla PN nie był dostępny w literaturze).

Ponieważ nie było możliwe bezpośrednie modelowanie wyników klinicznych, tak aby na ich podstawie przewidzieć użyteczności pacjentów, w celu określenia wag użyteczności dla różnych stanów zdrowotnych związanych z pacjentami z NF1 PN przeprowadzono badanie wykorzystujące metodę epizodów (ang. *vignettes*). Zgodnie z kluczowym założeniem przyjętym w modelu średnia poprawa jakości życia (a więc i użyteczności) obserwowana w próbie klinicznej SPRINT wynika ze średniego zmniejszenia docelowej objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych i jego wpływu na choroby współistniejące i ból.

Użyteczności w modelu są zależne od stopnia zaawansowania choroby oraz od wieku pacjenta. Wzrost objętości guza związany z progresją choroby jest powiązany ze wzrostem liczby i ciężkości chorób współistniejących, co powoduje odpowiednie obniżenie jakości życia [23, 17]. Ze względu na postępujący charakter NF1 PN, w modelu tylko pacjenci otrzymujący selumetynib mogą doświadczyć stabilizacji choroby lub zmniejszenia wzrostu

nerwiakowłókniaków spłotowatych. Założono, że wartości użyteczności związane z BSC oraz selumetynibem odpowiadają stanom z progresją oraz bez progresji choroby.

Wszyscy pacjenci ponoszą koszty leczenia przeciwbólowego (przy czym koszt ten jest różnicowany w zależności od stosowania / braku stosowania terapii aktywnej). Pacjenci leczeni selumetynibem z brakiem progresji choroby ponoszą dodatkowo koszty: produktu Koselugo®, podania leku, koszty monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Pacjenci w ramieniu BSC oraz w ramieniu interwencji bez leczenia selumetynibem ponoszą dodatkowo koszty monitorowania stanu zdrowia.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także użyteczności i śmiertelności w populacji ogólnej.
- Biorąc pod uwagę przebieg historii naturalnej NF1/PN (postępująca progresja), heterogeniczność choroby oraz ograniczoną dostępność danych przyjęto podejście oparte na modelowaniu obszaru pod krzywą (AUC).
- W modelu definicję stanu zdrowotnego z progresją choroby przyjęto zgodnie z definicją punktu końcowego PFS z badania SPRINT.
- W ramieniu selumetynibu, pacjent wchodzi do modelu otrzymując leczenie produktem Koselugo®. Przerwanie leczenia jest modelowane za pomocą krzywej time to treatment discontinuation (TTD).
- Przyjęto, że jeśli u pacjentów nastąpiła progresja, to nie otrzymują już oni leczenia. Istnieje możliwość utrzymania się korzystnego efektu klinicznego po odstawieniu selumetynibu przez pacjenta, tj. każde zmniejszenie objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych lub zmniejszenie ich wzrostu, uzyskane dzięki selumetynibowi, może się utrzymać aż do progresji choroby.

Tempo wzrostu guza zatrzymuje się, gdy pacjenci osiągną wiek dorosły, co jest zgodne z wynikami badania opisującego naturalną historię choroby. Jeśli wzrost guza nastąpi w wieku dorosłym, przyjmuje się, że wzrost ten będzie niewielki, bez istotnego wpływu na jakość życia pacjentów.

- W ramieniu BSC pacjenci nie otrzymują aktywnego leczenia zmniejszającego objętość nerwiakowłókniaków spłotowatych. Pacjenci wchodzi do modelu z postępującą chorobą, zgodną z naturalnym przebiegiem NF1/PN i pozostają w stanie z progresją choroby do śmierci. Jest to założenie o charakterze konserwatywnym, ponieważ dane dla naturalnej historii choroby wskazują, że zdecydowana większość pacjentów będzie nadal doświadczać wzrostu objętości guzów aż do wieku dorosłego [10]. Ten wzrost objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych może odpowiednio zwiększyć liczbę i ciężkość chorób współistniejących związanych z PN i prawdopodobnie pogorszyć jakość życia pacjentów.
- Ryzyko zgonu w obu ramionach jest jednakowe i zostało wyznaczone w oparciu o współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej zaczerpnięte z Tablic życia GUS [28], skorygowane standaryzowanym

współczynnikiem śmiertelności (SMR), w celu uwzględnienia skróconej średniej długości życia spowodowanej chorobami współistniejącymi związanymi z NF1.

- Średnia poprawa jakości życia (a więc i użyteczności) obserwowana w próbie klinicznej SPRINT wynika ze średniego zmniejszenia docelowej objętości nerwiakowłókniaków spłotowatych i jego wpływu na choroby współistniejące i ból. Użyteczności w modelu są zależne od stopnia zaawansowania choroby oraz od wieku pacjenta.
- Wartości użyteczności związane z BSC oraz selumetynibem odpowiadają stanom z progresją oraz bez progresji choroby.
- W modelu założono, że użyteczność w ramieniu selumetynibu w ciągu pierwszego roku będzie wzrastać od wartości wyjściowej do wartości specyficznej dla leczenia, tzn. po roku od rozpoczęcia terapii osiągnie wartość docelową dla stanu bez progresji choroby i w kolejnych latach będzie utrzymywać się na niezmiennym poziomie. W przypadku progresji choroby wartość użyteczności spada liniowo z powrotem do wartości wyjściowej w okresie 5 lat.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty selumetynibu, koszty związane z podaniem leku (wizyt ambulatoryjnych), koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię selumetynibu); koszty leczenia bólu (oba ramiona modelu); koszty monitorowania pacjentów nie otrzymujących terapii aktywnej selumetynibem (ramię BSC, a także pacjenci nie otrzymujący leczenia produktem Koselugo® w ramieniu interwencji).
- Długość cyklu modelu wynosi 1 rok. Zastosowano korektę połowy cyklu.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

Twórcy modelu globalnego przeprowadzili wcześniej jego walidację w oparciu o listę TECH-VER [12].

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Metodę oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.4.1.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość parametru (SD)	Wykorzystanie w modelu	Źródło
Wiek początkowy pacjentów	10,3 lat (3,9)	Śmiertelność w populacji ogólnej Kalkulacja wielkości dawki selumetynibu	
Odsetek mężczyzn	60,0%	Użyteczność w populacji ogólnej Śmiertelność w populacji ogólnej Kalkulacja wielkości dawki selumetynibu	Zgodnie z danymi z badania SPRINT [9]
Powierzchnia ciała	██████████	Kalkulacja wielkości dawki selumetynibu	

Tabela 2. Lokalizacje nerwiakowłókniaków spłotowatych w badaniu SPRINT

Lokalizacja	Liczba pacjentów	Wykorzystanie w modelu	Źródło
Kończyny	4		
Głowa	9		
Głowa/szyja	8	Kalkulacja kosztu badania MRI	Zgodnie z danymi z badania SPRINT [9]
Szyja/tułów	12		
Tułów	5		
Tułów/kończyna	12		

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

1.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Dane o przeżyciu wolnym od progresji choroby określają, czy pacjenci w ramieniu selumetynibu odnoszą korzyści kliniczne z leczenia (poprzez utrzymującą się poprawę jakości życia), niezależnie od tego, czy pozostają na leczeniu aktywnym (długość leczenia jest określana na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia, TTD).

PFS oszacowano korzystając z parametrycznej ekstrapolacji danych z poziomu pacjenta z badania SPRINT. Estymację dla danych dotyczących czasu do zdarzenia przeprowadzono zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie NICE DSU (TSD) 14 [37]. W celu wyboru najbardziej odpowiedniego modelu dla przeżycia wolnego od progresji zbadano siedem rozkładów parametrycznych, przy czym nie było wystarczających danych do wiarygodnej ekstrapolacji przy użyciu rozkładów Gamma i uogólnionego Gamma, dlatego nie zostały one włączone do analizy. Wartości parametrów dla pięciu pozostałych rozkładów przedstawiono w tabeli:

Tabela 3. Parametryczne krzywe PFS: wartości parametrów

Rozkład	Parametr	Współczynnik
Wykładniczy	Intercept	██████████
	Shape	██████████
Gompertza	Rate	██████████
	Shape	██████████
Loglogistyczny	Scale	██████████
	Meanlog	██████████
Lognormalny	Sdlog	██████████
	Shape	██████████
Weibulla	Scale	██████████

Wybór najbardziej odpowiedniego rozkładu był oparty na wynikach statystyk dopasowania, wiarygodności klinicznej oraz wizualnej ocenie krzywych. Wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) dla każdego modelu oraz graficzną prezentację krzywych parametrycznych przedstawiono poniżej:

Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	127,23	129,15
Gomperta	125,38	129,20
Log-logistyczny	122,30	126,12
Lognormalny	121,23	125,06
Weibulla	122,90	126,72

Rysunek 2. Parametryczne krzywe PFS



1.3.2.2. Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)

W momencie wejścia do modelu wszyscy pacjenci w ramieniu selumetinibu rozpoczynają terapię. Przerwanie leczenia oszacowano z użyciem parametrycznej ekstrapolacji danych TTD z poziomu pacjenta z badania SPRINT. Estymację dla danych dotyczących czasu do zdarzenia przeprowadzono zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie NICE DSU (TSD) 14 [37]. W celu wyboru najbardziej odpowiedniego modelu dla czasu do dyskontynuacji leczenia zbadano sześć rozkładów parametrycznych. W kolejnej tabeli przedstawiono wartości ich parametrów.

Tabela 5. Parametryczne krzywe TTD: wartości parametrów

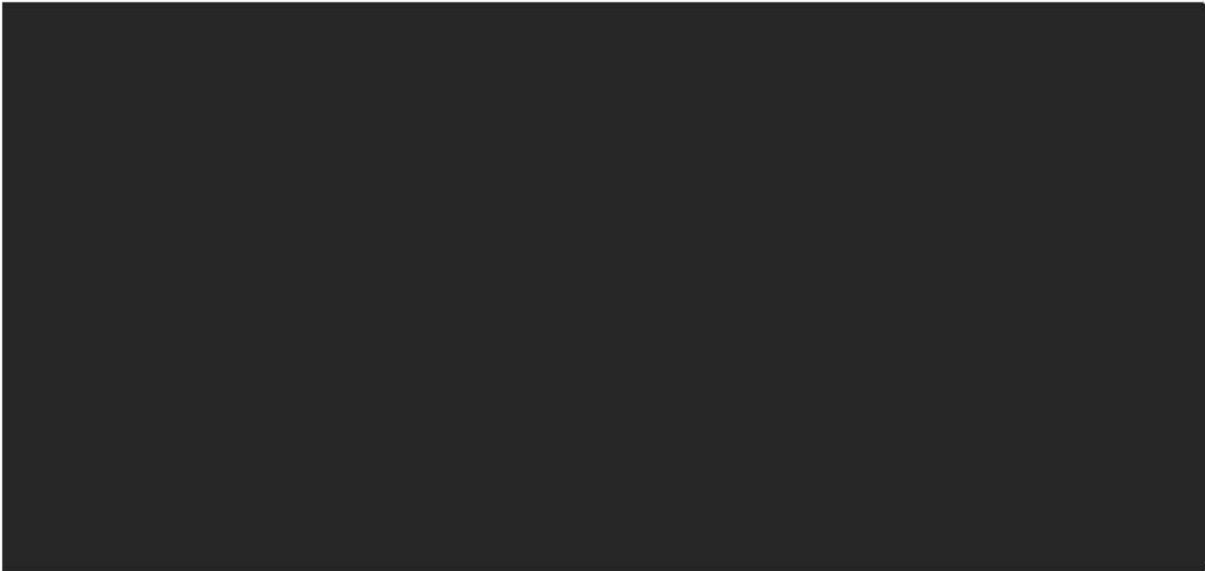
Rozkład	Parametr	Współczynnik
Wykładniczy	Intercept	■
	Mu	■
Uogólniony Gamma	Sigma	■
	Q	■
Gompertza	Shape	■
	Rate	■
Loglogistyczny	Shape	■
	Scale	■
Lognormalny	Meanlog	■
	Sdlog	■
Weibulla	Shape	■
	Scale	■

Wybór najbardziej odpowiedniego rozkładu był oparty na wynikach statystyk dopasowania, wizualnej ocenie krzywych oraz opinii ekspertów klinicznych. Wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) dla każdego modelu oraz graficzną prezentację krzywych parametrycznych przedstawiono poniżej:

Tabela 6. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	283,33	285,24
Uogólniony Gamma	274,64	280,37
Gompertza	275,10	278,93
Log-logistyczny	282,44	286,27
Lognormalny	285,07	288,89
Weibulla	278,59	282,41

Rysunek 3. Parametryczne krzywe TTD



W modelu uwzględniono przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu, które wystąpiło w badaniu SPRINT.

Tabela 7. Przyczyny przerwania leczenia w badaniu SPRINT [8]

Przyczyny przerwania leczenia	Opis
Medyczne przyczyny przerwania leczenia	
Zdarzenia niepożądane	Jeśli u pacjenta wystąpiła toksyczność wymagająca modyfikacji dawki, leczenie selumetynibem było wstrzymywane. Pacjenci, u których terapia nie przyniosła wyraźnych korzyści klinicznych, trwale przerywali leczenie selumetynibem, jeśli toksyczność nie ustąpiła do stopnia 1. lub niższego w ciągu 21 dni od zaprzestania leczenia. Pacjenci, którzy odnosili wyraźną korzyść kliniczną przed wystąpieniem toksyczności, mogli kontynuować leczenie (w zmniejszonej dawce), jeśli jej ustąpienie nastąpiło w ciągu trzech miesięcy od zaprzestania stosowania selumetynibu. Przy określeniu, czy dodatkowe leczenie selumetynibem może być kontynuowane po ustąpieniu toksyczności ograniczającej leczenie, korzyść definiowano jako częściową odpowiedź ($\geq 20\%$

Przyczyny przerwania leczenia	Opis
	zmniejszenie objętości PN) lub stabilną chorobę (<20% zwiększenie lub < 20% zmniejszenie objętości PN) u pacjenta, u pacjenta zakwalifikowanego do badania z postępującą chorobą lub poprawą objawów lub funkcjonowania. Na przykład pacjenci, u których wystąpiła toksyczność wymagająca modyfikacji dawki, a których toksyczność powróciła do stanu spełniającego parametry badania w ciągu >21 dni, ale ≤3 miesięcy, mogliby po wyzdrowieniu kontynuować terapię według protokołu w zmniejszonej dawce, pod warunkiem, że wcześniej odnieśli korzyści kliniczne podczas otrzymywania selumetynibu. Jeśli toksyczność powodująca modyfikację dawki wystąpi ponownie u pacjenta, który wznowił leczenie po dwukrotnym zmniejszeniu dawki, chory taki zostanie usunięty z leczenia.
Progresja choroby	Pacjenci, którzy ukończyli cykl leczenia, mogli otrzymać kolejny cykl z tym samym poziomem dawki, chyba że wystąpiła u nich progresja choroby, zgodna z definicją podaną w badaniu klinicznym. Pojawienie się nowych PN lub jednoznaczna progresja istniejących PN niebędących celem leczenia również były uznawane za progresję choroby.
Decyzja badacza	Leczenie można było przerwać według uznania głównego badacza (tj. jeśli uznano, że leży to w interesie pacjenta ze względów medycznych).
Zakończony okres leczenia	Dla pacjentów, którzy mieli udokumentowaną progresję choroby w ciągu około 1,5 roku przed rozpoczęciem badania, nie było ograniczenia czasu trwania leczenia, o ile pacjent spełniał wymagania dotyczące dalszego leczenia. Dla pacjentów, którzy nie mieli udokumentowanej progresji choroby w ciągu 1,5 roku przed włączeniem do badania, czas trwania badania był ograniczony do 2 lat, jeśli nie obserwowano odpowiedzi w badaniu obrazowym (zmniejszenie objętości PN o ≥20%). Pacjenci w II fazie badania SPRINT, którzy zostali usunięci z leczenia po 2 latach z powodów innych niż toksyczność lub progresja ze stabilną chorobą, nadal byli monitorowani za pomocą MRI i analizy objętościowej co 4-6 miesięcy. Jeśli PN wykazywała progresję (wzrost objętości ≥ 15%) w ciągu około 2 lat od zaprzestania stosowania selumetynibu, leczenie selumetynibem mogło zostać ponownie rozpoczęte w celu zatrzymania dalszego wzrostu PN. U tych pacjentów leczenie można było kontynuować tak długo, jak długo PN pozostawała stabilna lub reagowała na leczenie (<20% zwiększenie objętości PN). W przypadku pacjentów bez udokumentowanej wcześniej progresji choroby w ciągu 1,5 roku przed rozpoczęciem badania, u których stwierdzono odpowiedź w badaniach obrazowych, nie należało ograniczać czasu trwania leczenia, chyba że u pacjenta wystąpiła późniejsza progresja choroby lub spełnił inne kryteria przerwania leczenia.
Pozamedyczne lub administracyjne powody przerwania leczenia	
Pacjent nie chce kontynuować leczenia w przyszłości	Pacjent był usuwany z leczenia, jeśli odmówił dalszego leczenia odnotowywano w formularzu opisu przypadku pacjenta.
Poważna niezgodność z protokołem	Pacjent został usunięty z leczenia z powodu poważnego naruszenia protokołu, zgodnie z ustaleniami głównego badacza.

Oprócz przedstawionych powyżej powodów przerwania leczenia, w protokole badania wyszczególniono dodatkowe możliwe powody dyskontynuacji terapii (ale nie doświadczył ich żaden z uczestników badania):

- Pacjent, który przeszedł całkowitą chirurgiczną resekcję PN (w wyniku czego nie ma dowodów na istnienie choroby),
- Pacjent, u którego wystąpił współistniejący poważny stan medyczny, który mógłby uniemożliwić lub stanowić przeciwwskazanie dla dalszego podawania selumetynibu,
- Pacjentka, która zaszła w ciążę.

1.3.3. Śmiertelność

Neurofibromatoza typu 1 może być związana ze skróconą średnią oczekiwaną długością życia. Ze względu na małą kohortę i krótki czas trwania, badanie SPRINT nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu stosowania selumetynibu na śmiertelność pacjentów. W związku z powyższym, wpływ selumetynibu na choroby współistniejące związane z NF1 (niezwiązane z nerwiakowłókniakami splotowatymi) oraz przeżycie nie został

uwzględniony w analizie. PN może potencjalnie przekształcić się w złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, co wpłynęłoby na przeżycie pacjentów; jednak mechanizm transformacji z PN do MPNST nie został jeszcze w pełni ustalony, a czas trwania badania SPRINT nie był wystarczający, aby uchwycić ten efekt.

W celu oszacowania długości życia pacjentów wykorzystano tablice trwania życia GUS dla populacji polskiej [28], z ryzykiem zgonu skorygowanym standaryzowanym wskaźnikiem śmiertelności pacjentów (SMR) z neurofibromatozą typu 1. W wyniku celowanego przeglądu literatury wykonanego w trakcie prac nad modelem globalnym zidentyfikowano badanie opisujące SMR dla pacjentów z NF1 [21]. Wartość SMR przyjętą w analizie przedstawiono w tabeli. SMR w modelu został uwzględniony zarówno w ramieniu selumetynibu, jak i BSC.

Tabela 8. Standaryzowany wskaźnik śmiertelności pacjentów z neurofibromatozą typu 1

SMR (95% CI)	Źródło
2,02 (1,6; 2,6)	Duong 2011 [21]

Zastosowanie jednakowego współczynnika SMR w obu ramionach modelu jest podejściem o charakterze konserwatywnym. Selumetynib jest leczeniem modyfikującym chorobę i może mieć wpływ na śmiertelność pacjentów z NF1 PN; jednak ze względu na brak dowodów naukowych nie było podstaw do uwzględnienia tego w analizie podstawowej.

1.3.4. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) stopnia ≥ 3 według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.*, które wystąpiły podczas badania SPRINT, były: biegunka [REDACTED], wymioty [REDACTED], gorączka [REDACTED], niedotlenienie [REDACTED], zanokcica [REDACTED] oraz trądzikowe zapalenie skóry [REDACTED] [3]. Większość z nich była krótkotrwała [REDACTED], z wyjątkiem zanokcicy oraz trądzikowego zapalenia skóry.

Tabela 9: Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SPRINT uwzględnione w analizie ekonomicznej

Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów (n/N)	Średni czas trwania, dni (SD)
Biegunka	[REDACTED]	[REDACTED]
Wymioty	[REDACTED]	[REDACTED]
Gorączka	[REDACTED]	[REDACTED]
Niedotlenienie	[REDACTED]	[REDACTED]
Zanokcica	[REDACTED]	[REDACTED]
Trądzikowe zapalenie skóry	[REDACTED]	[REDACTED]

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie jest rozpatrywane w modelu oddzielnie, gdyż zostało uwzględnione w danych dotyczących TTD (zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 1.3.2.2).

1.3.5. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* (przez *PubMed*) oraz *CRD*. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedną publikację prezentującą wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L w populacji chorych na neurofibromatozę typu 1 (Yoshida 2022 [71]). Szczegółowy opis przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.4.3.

Wyniki prezentowane w publikacji Yoshida 2022 [71] nie zostały uwzględnione w modelu z następujących powodów:

- Wartości uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L zaprezentowano w podziale na grupy z NF1 oraz zdrowych ochotników; brak jest zatem zestawu użyteczności odpowiadającego stanom modelu, tj. bez progresji i z progresją choroby,
- Stan zaawansowania choroby u co najmniej 48% pacjentów z NF1 był łagodniejszy niż w przypadku populacji docelowej w bieżącej analizie: zgodnie ze stosowaną w Japonii klasyfikacją DNB byli to chorzy bez objawów neurologicznych, u których NF1 nie wywoływała problemów w życiu codziennym i aktywności społecznej lub problemy te miały charakter łagodny,
- Nie u wszystkich pacjentów z największym nasileniem klinicznym objawów choroby występowały nerwiakowłókniki spłotowate,
- W badaniu udział wzięli wyłącznie dorośli pacjenci z NF1,
- Badanie obejmowało wyłącznie populację japońską.

W badaniu SPRINT jakość życia oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy za pomocą skali *PedsQL 4.0 Generic Core Scales*. *PedsQL* jest wielowymiarową miarą jakości życia związanej ze zdrowiem, która została zatwierdzona do stosowania u dzieci i młodzieży, i jest wysoce odpowiednia do uchwycenia doświadczeń pacjentów podczas leczenia selumetynibem [64,44].

Nie istnieją jednak opublikowane i zwalidowane algorytmy mapowania dla *PedsQL*, które byłyby wystarczająco odpowiednie do zastosowania w populacji pacjentów z NF1 PN. Ponadto dane dla jakości życia z badania SPRINT są dostępne tylko dla pacjentów leczonych selumetynibem i obejmują okres obserwacji do 3 lat, nie przedstawiono alternatywnych wartości użyteczności dla pacjentów z NF1 PN (z brakiem leczenia aktywnego). W związku z tym nie ma wystarczających danych, aby uwzględnić na ich podstawie cały okres życia pacjenta w analizie użyteczności kosztów selumetynibu w porównaniu z obecnym postępowaniem klinicznym.

Mając na uwadze brak wystarczających danych z badania SPRINT oraz z opublikowanej literatury, wartości użyteczności dla populacji NF1 PN zostały oszacowane w ramach badania *de novo*, przeprowadzonego na zlecenie AstraZeneca przez Acaster Lloyd Consulting i wykorzystującego metodę epizodów (ang. vignettes) przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO).

Celem badania TTO było określenie wag użyteczności dla różnych stanów zdrowia związanych z pacjentami z NF1 PN. Badania tego typu przeprowadzane są w sytuacji, gdy nie ma dostępnych wartości EQ-5D (tj. preferowanej miary jakości życia zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi dla oceny technologii medycznych), co zostało zaakceptowane przez agencję NICE w kilku innych ocenach technologii medycznych. Metoda TTO jest metodą opartą na wyborze, powszechnie stosowaną w celu uzyskania wag użyteczności stanu zdrowia dla różnych stanów chorobowych. Stany chorobowe definiuje się za pomocą tzw. epizodów (winiet), które zawierają opis wszystkich ważnych i istotnych aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem. Uczestnicy mają za zadanie wybrać pomiędzy 10 latami w docelowym stanie zdrowia, a perspektywą X lat w pełnym zdrowiu. Czas w pełnym zdrowiu jest następnie zmieniany, aż do osiągnięcia punktu, w którym uczestnicy pozostają obojętni na wybór [46,47].

Nieinterwencyjne badanie TTO miało trzy główne cele:

1. Opracowanie i weryfikacja treści winiet stanu zdrowia pacjenta z NF1 PN (część I),
2. Zbadanie obciążenia chorobą pacjentów z NF1 PN oraz ich rodziców/opiekunów, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu PN na jakość życia pacjentów jak i rodziców/opiekunów (część II),
3. Oszacowanie użyteczności stanu zdrowia związanego ze stanami chorobowymi NF1 PN przy użyciu metody TTO (część III).

W pierwszej części zostały utworzone winiety opisujące symptomy, jakość życia, funkcjonowanie oraz leczenie pacjentów z NF1 PN. Winiety opracowano zarówno dla dzieci, jak i dla dorosłych, według lokalizacji PN, (niesprecyzowana lokalizacja, twarz, tułów, nogi), statusu leczenia (leczony selumetynibem, nieleczony selumetynibem, zakończenie terapii z powodu progresji choroby). Biorąc pod uwagę różnorodność NF1 PN, uznano, że stany zdrowotne związane z nieokreśloną lokalizacją PN są najbardziej odpowiednie do odzwierciedlenia "typowego" pacjenta w analizie ekonomicznej.

Opisy winiety zostały utworzone w oparciu o ukierunkowany przegląd literatury (zgodnie z zaleceniami NICE [47]), ponadto, aby upewnić się, że doświadczenia pacjentów, prezentowane w winietych zostały dokładnie zaprezentowane (ani wyolbrzymione, ani zaniżone) uzyskano informacje zwrotne od pacjentów, rodziców/opiekunów i kluczowych ekspertów klinicznych w dziedzinie NF1 PN. Projekt winiety został poddany iteracyjnej korekcie po rozmowach z ekspertami klinicznymi oraz dorosłymi pacjentami i rodzicami/opiekunami (w części II).

W drugiej części przeprowadzono półstrukturalne wywiady jakościowe z dorosłymi pacjentami (w wieku ≥ 18 lat) z NF1 PN. Materiały do wywiadów również były oparte na ukierunkowanym przeglądzie literatury. Część II miała dwa cele:

- Walidacja winiety opracowanych w części I,
- Zbadanie obciążenia pacjenta i rodzica/opiekuna oraz jakości życia w NF1 PN; zidentyfikowanie istotnych kwestii wpływających na jakość życia z perspektywy pacjenta i rodzica/opiekuna.

W trzeciej części badania winiety zostały wykorzystane do oszacowania użyteczności stanu zdrowia dla NF1 PN przy użyciu metody TTO w wywiadach przeprowadzonych w populacji ogólnej (Wielka Brytania). Łącznie 100 dorosłych osób wypełniło wizualną skalę analogową (VAS) i zadanie dotyczące wyceny TTO.

W dwóch kolejnych tabelach przedstawiono średnie oceny VAS oraz TTO dla winiety stanu zdrowia uzyskane w badaniu. W modelu ekonomicznym przyjęto użyteczności uzyskane z wykorzystaniem metody TTO: wartość dla kategorii „Pacjent pediatryczny leczony” odpowiada stanom bez progresji choroby, a wartość dla kategorii „Pacjent pediatryczny nieleczony” stanowi z progresją choroby.

Podejście przyjęte w modelu może zaniżać rzeczywisty wpływ selumetynibu na jakość życia.

Progresja NF1 PN (zdefiniowana jako wzrost objętości guza w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 20% lub, jeśli u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, o co najmniej 20% w stosunku do wartości uzyskanej przy najlepszej odpowiedzi) wykazuje wyraźny związek ze wzrostem liczby i ciężkości chorób współistniejących z PN [30, 31, 69]. Jednak lokalizacja nerwiakowłókniaków splotowatych jest również istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia: pacjenci ze stosunkowo małym guzem w jednej lokalizacji mogą mieć większe i bardziej dotkliwe dolegliwości w porównaniu z innymi chorymi ze znacznie większym guzem w innej lokalizacji. Mimo, że nie ma bezpośredniego związku ilościowego pomiędzy objętością PN a dolegliwościami

związanymi z chorobą, można założyć, że wzrost (tj. zmiana) objętości PN będzie mieć prawdopodobnie negatywny wpływ na jakość życia, niezależnie od lokalizacji.

W badaniu SPRINT u 70% pacjentów potwierdzono wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie; zgodnie z definicją, progresja u takich pacjentów nie wystąpi w przypadku wzrostu o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, ale w sytuacji wzrostu o $\geq 20\%$ od najlepszej odpowiedzi na leczenie. W przypadku pacjentów leczonych selumetynibem w tej grupie objętość PN przy progresji była na ogół mniejsza niż objętość wyjściowa lub do niej zbliżona. Pozostaje to w wyraźnej sprzeczności z wynikami badania opisującego naturalną historię choroby, w którym u większości osób doszło do progresji choroby, a u żadnej z nich objętość guza nie zmniejszyła się o więcej niż 20% podczas okresu obserwacji (z uwzględnieniem dopasowania względem badania SPRINT) [4]. Dlatego też obecne założenie, że jakość życia u pacjentów z progresją choroby (tj. tych „bez selumetynibu”) pozostaje bez zmian przez cały czas w horyzoncie czasowym modelu, jest konserwatywne, ponieważ większość chorych w ramieniu BSC doświadczy wzrostu objętości PN (zwłaszcza młodzi pacjenci, którzy doświadczają większych zmian objętości guza), z potencjałem spadku jakości życia.



Do modelu wprowadzono również użyteczności w populacji ogólnej, co umożliwiło uwzględnienie w analizie spadku użyteczności związanego z wiekiem.

Użyteczności w populacji ogólnej, z podziałem na przedziały wiekowe i płeć zaczerpnięto z publikacji Golicki 2021 [29], w której wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L. Dla grupy wiekowej poniżej 18 roku życia przyjęto użyteczności równe 1 (brak spadku jakości życia związanego z wiekiem).

Tabela 11. Wartości użyteczności w populacji ogólnej

Grupa wiekowa (lata)	Wartość użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,89	0,908
65-74	0,88	0,845
≥ 75	0,78	0,749

Terapia selumetynibem ma przewidywalny i możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych z NF1 PN, a zdarzenia niepożądane mają zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie [3]. Założono zatem, że AEs będą miały minimalny wpływ na jakość życia chorych, w związku z czym w analizie nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem takich zdarzeń.

Choroba ma również istotny wpływ na jakość życia rodziców i opiekunów pacjentów z NF1 PN [66,36]. Aby lepiej zrozumieć rodzaj i wielkość tego wpływu, w ramach prac nad modelem globalnym zwrócono się o opinię do ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii i kilku krajów europejskich [4,38], którzy potwierdzili, że istnieje znaczny wpływ na jakość życia osób zaangażowanych w opiekę na pacjentami z NF1 PN, wymieniając następujące powody:

- Niepokój emocjonalny, ciągłe zamartwianie się i lęk doświadczany przez rodziców, zwłaszcza gdy ich dziecko ma niekontrolowany, uporczywy lub szybki wzrost guza i nie ma możliwości leczenia,
- Izolacja społeczna związana z oszpeceniem ich dziecka i/lub ograniczeniami funkcjonowania z powodu PN,
- Stres i obciążenie psychiczne związane z opieką i pomocą, w tym koordynowaniem, zarządzaniem i uczestniczeniem w wizytach u wielu specjalistów klinicznych, odgrywaniem kluczowej roli w częstym monitorowaniu choroby i codziennym radzeniu sobie z objawami oraz zapewnianiem opieki osobom, które mają specyficzne problemy poznawcze i behawioralne,
- Zakłócenie aktywności społecznej i czasu wolnego od pracy.

Eksperti kliniczni wyjaśnili, że wsparcie wymagane przez pacjentów z NF1 PN nie jest ograniczone wiekiem, wiele z wymienionych powyżej czynników nadal przyczynia się do obciążenia jakości życia rodziców, innych członków rodzin i opiekunów, nawet gdy pacjent jest dorosły [4]. Jeden z ekspertów klinicznych zauważył, że w niektórych przypadkach rodzice i rodziny mogą wydawać się bardziej dotknięci emocjonalnie niż sami pacjenci [4].

Informacje zwrotne od ekspertów klinicznych potwierdziły, że w analizie należy uwzględnić obciążenie jakości życia związanej ze zdrowiem rodziców i opiekunów [4]. Jednak nie zidentyfikowano bezpośrednich szacunków wpływu NF1 PN na ich jakość życia, a także nie zidentyfikowano takich danych w ramach wykonanego przeglądu literatury. W analizie podstawowej przyjęto zatem następujące założenia:

[REDACTED]

1.4. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W ramach dodatkowego scenariusza zaprezentowano również wyniki analizy dla perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent), mając na uwadze, że pacjent ponosi część kosztów leczenia przeciwbólowego (zarówno po stronie interwencji jak i komparatora) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią selumetynibem. Koszty z perspektywy pacjenta stanowią jednak jedynie niewielką część całkowitych kosztów z perspektywy wspólnej.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnej selumetynib (produkt Koselugo®),
- koszty porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leku,
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania terapii w ramach programu lekowego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia przeciwbólowego,
- koszty monitorowania pacjentów nieotrzymujących leczenia selumetynibem.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.4.1. Dawkowanie selumetynibu

Założenia dotyczące dawkowania selumetynibu przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [55], które odpowiadają również charakterystyce produktu leczniczego Koselugo® [14]. Leczenie produktem Koselugo® powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1.

Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo® wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała (BSA, ang. *body surface area*), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m²) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć kapsułki Koselugo® o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę (Tabela 12) [14].

Tabela 12. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała [14]

Powierzchnia ciała (BSA) ^a	Zalecana dawka
0,55 – 0,69 m ²	20 mg rano i 10 mg wieczorem
0,70 – 0,89 m ²	20 mg dwa razy na dobę
0,90 – 1,09 m ²	25 mg dwa razy na dobę
1,10 – 1,29 m ²	30 mg dwa razy na dobę
1,30 – 1,49 m ²	35 mg dwa razy na dobę
1,50 – 1,69 m ²	40 mg dwa razy na dobę
1,70 – 1,89 m ²	45 mg dwa razy na dobę
≥ 1,90 m ²	50 mg dwa razy na dobę

^a nie ustalono zalecanych dawek dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m²

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [14] czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia selumetynibem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta. Dane dotyczące czasu trwania ekspozycji z badania SPRINT [22] wskazują, że liczba rzeczywistych dni leczenia wyniosła 825,3 dni w porównaniu z całkowitym czasem trwania leczenia wynoszącym 892,7 dni (Tabela 13). Z powyższych danych wynika, że w czasie trwania badania dostarczona dawka selumetynibu może zostać zmniejszona o około 7,6% w celu uwzględnienia przerw i zmniejszenia dawki. Biorąc pod uwagę zapisy ChPL w analizie podstawowej uwzględniono przerwy w podawaniu dawki na podstawie badania SPRINT, które odzwierciedlają praktykę kliniczną dostarczania selumetynibu.

Tabela 13 Ekspozycja na leczenie selumetynibem [22]

Badanie (źródło)	Ekspozycja na badane leczenie	Selumetynib (N=50)	
SPRINT DCO: 29.03.2019 r. (data on file, EMA 2021 [22])	Całkowity czas trwania leczenia w dniach ^a	Średnia (SD)	892,7 (356,6)
		Mediana (min–max)	1027,5 (28,0–1326,0)
		Całkowite lata leczenia	122,2
	Rzeczywisty czas trwania leczenia w dniach ^b	Średnia (SD)	825,3 (339,7)
		Mediana (min–max)	944,0 (26,0–1290,0)
		Całkowite lata leczenia	113,0

^aCałkowity czas trwania leczenia (ang. *total treatment duration*) = (data przyjęcia ostatniej dawki – data przyjęcia pierwszej + 1);

^bRzeczywisty czas trwania leczenia = suma dni podanej dawki badanej.

Wielkość powierzchni ciała oszacowano w analizie na podstawie średniej wartości BSA w momencie rozpoczęcia terapii selumetynibem tj. [REDACTED] w wieku 10,2 lat (dla uproszczenia w modelu średni wiek jest zaokrąglany do najbliższej liczby całkowitej) oraz z wykorzystaniem parametru regresji liniowej w kolejnych latach leczenia produktem Koselugo®.

W modelu uwzględniono możliwość kalkulacji BSA zgodnie z badaniem SPRINT lub możliwość modelowania powierzchni ciała pacjentów za pomocą prostego algorytmu regresji liniowej, utworzonego na podstawie danych o wielkości BSA dla poszczególnych grup wiekowych w oparciu o rozkład płci z badania SPRINT (wartości wejściowe zostały obliczone z wykorzystaniem kalkulatora BSA Georgiev 2020 [24]).

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

Dane, na podstawie których oszacowano parametry regresji liniowej przedstawiono w tabeli:

Tabela 14. Średnia BSA pacjentów z badania SPRINT w podziale na płeć i grupy wiekowe

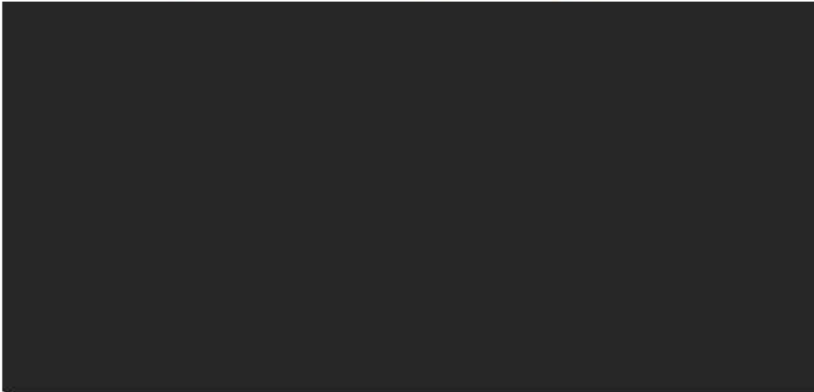
Wiek	Średnia powierzchnia ciała pacjentów (m ²)			
	Mężczyźni	Kobiety	Średnia ważona odsetkiem mężczyzn / kobiet	Oszacowania w oparciu o regresję liniową
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W kolejnej tabeli zaprezentowano parametry użyte do regresji liniowej, a w formie graficznej przedstawiono regresję liniową wykreśloną w odniesieniu do danych z badania SPRINT:

Tabela 15. Parametry regresji liniowej dla BSA

Parametr	Wartość
Wiek	█
Stała	█

Rysunek 4 Dopasowanie regresji liniowej do danych źródłowych BSA



1.4.2. Koszt produktu leczniczego Koselugo®

W analizie przyjęto, iż produkt leczniczy Koselugo® podawany w monoterapii będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat z neurofibromatozą typu 1. █

█ Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [55].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib).

Tabela 16. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa ¹	Koselugo®	
Nazwa międzynarodowa ¹	selumety nib	
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	<u>Koselugo 10 mg kapsułki twarde</u>	<u>Koselugo 25 mg kapsułki twarde</u>
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Koselugo 10 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg selumety nibu (w postaci wodorosiarczanu).	Koselugo 25 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg selumety nibu (w postaci wodorosiarczanu).
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	Nie zdefiniowane przez WHO	
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	█	█

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	██████	██████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	██████	██████
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Koselugo [®] . ³	
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ⁴	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Koselugo [®] w ramach programu lekowego.	
Wysokość limitu finansowania ¹ [PLN]	██████	██████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]		██████
Kwota refundacji NFZ [PLN]	██████	██████
Instrument dzielenia ryzyka ¹ [PLN]	██████████	

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Koselugo[®].

² W bazie WHO nie podano DDD dla selumety nibu (stan na dzień 21.10.2022) [67].

³ Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Koselugo[®] przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [42]

⁴ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [63] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do kategorii odpłatności pacjenta: „bezpłatnie”.

Kalkulację kosztu jednostkowego leczenia selumety nibem przeprowadzoną w oparciu o dane uzyskane od Wnioskodawcy w zakresie proponowanych cen zbytu netto dla poszczególnych opakowań (10 mg i 25 mg) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 17. Kalkulacja kosztu jednostkowego selumety nibu

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt za kapsułkę [PLN]	Koszt za mg z perspektywy płatnika [PLN]
Koselugo, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koselugo, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps.	██████	██████	██████	██████	██████	██████

W badaniu SPRINT (Gross 2020 [31]) selumety nib był podawany zgodnie z dawkowaniem opartym na BSA z dawkami zaokrąglonymi do najbliższych 5-10 mg przy użyciu nomogramu dawkowania (Tabela 18). Selumety nib podawany jest w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin), do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg [14]. Koszt jednej dawki (Tabela 18) jest obliczany na podstawie liczby kapsułek wymaganych do dostarczenia określonej dawki i odpowiedniego kosztu jednej kapsułki.

Tabela 18. Nomogram dawkowania selumetynibu

BSA (m ²)	0,55–0,69	0,70–0,89	0,90–1,09	1,10–1,29	1,30–1,49	1,50–1,69	1,70–1,89	1,90–2,04
Wymagana dawka (25 mg/m ² /dawkę)	20 potem 10	20	25	30	35	40	45	50
Kapsułki wymagane do dostarczenia dawki								
10 mg	1,5	2	-	3	1	4	2	-
25 mg	-	-	1	-	1	-	1	2
Koszt za dawkę [PLN]*								

* uwzględniając koszt jednej kapsułki przedstawiony w Tabeli 17

Wykorzystując dane dotyczące kosztu za dawkę przedstawione w powyższej tabeli, można obliczyć roczny koszt dla pacjentów w zależności od BSA:

Tabela 19. Koszty na pacjenta związane z selumetynibem

BSA (m ²)	Dawka (mg)	Koszt za dawkę [PLN]	Koszt za dzień [PLN]	Koszt/rok [PLN]	Koszt/rok z uwzględnieniem przerw w dawkowaniu [PLN]
0,55 – 0,69	20 (rano)				
	10 (wieczorem)				
0,70 – 0,89	20				
0,90 – 1,09	25				
1,10 – 1,29	30				
1,30 – 1,49	35				
1,50 – 1,69	40				
1,70 – 1,89	45				
≥ 1,90	50				

W modelu średniej wartości BSA dla danego roku zostaje przyporządkowany odpowiedni koszt na rok.

1.4.3. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, leczenie produktem Koselugo® powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1. Produkt jest przeznaczony do podawania doustnego [14]. W związku z tym, w analizie przyjęto, że pacjent będzie stosował lek samodzielnie w domu i otrzymywał go średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie standardowo co 3 miesiące).

Założono, że koszty podania i wydania leków w programie lekowym zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [72].

Tabela 20. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z wydaniem leku

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,35	146,02	[72,32]

Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem selumetynibu wynosi **584,06 PLN** (koszt kwartalny wynosi 146,02 PLN).

1.4.4. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego (po akceptacji przez Ministerstwo Zdrowia, marzec 2023) kwalifikacja i monitorowanie leczenia selumetynibem obejmuje [55]:

- Badania przy kwalifikacji do leczenia:
 - 1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;
 - 2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej;
 - 3) oznaczenie stężenia albuminy;
 - 4) oznaczenie stężenia bilirubiny;
 - 5) ocena aktywności kinazy fosfokreatynowej;
 - 6) oznaczenie stężenia kreatyniny;
 - 7) oznaczenie stężenia hemoglobiny;
 - 8) ocena koagulogramu;
 - 9) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
 - 10) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)
 - a) wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN),
 - b) echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN);
 - 11) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR (wynik nie starszy niż dwa miesiące);
 - 12) szczegółowe badanie okulistyczne z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowiczej środkowej, obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły siatkówkowej oraz oceną ciśnienia śródgąłkowego (IOP) i wykluczeniem niekontrolowanej jaskry;
 - 13) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała;
 - 14) ocena ryzyka zadławienia kapsułką i zaburzeń połykania;
- Monitorowanie leczenia:
 - 1) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR;
 - 2) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała (w celu dostosowania dawki leku);

- 3) echokardiografia - ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);
- 4) ocena okulistyczna;
- 5) badania laboratoryjne dotyczące wątroby:
 - a) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej,
 - b) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej,
 - c) oznaczenie stężenia albuminy,
 - d) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 6) ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej;
- 7) ocena krzepliwości (w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy).

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat;
- 2) nie rzadziej niż co 6 cykli leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat;
- 3) każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu.

W tabeli poniżej zestawiono pomocniczo wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji, diagnostyce i monitorowaniu leczenia selumetynibem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z ich częstotliwością w kolejnych latach.

Kalkulację kosztów jednostkowych poszczególnych badań przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1). W oparciu o przygotowany wykaz badań oraz ich częstość (Tabela 22), a także oszacowane koszty jednostkowe (rozdział 2.1) skalkulowano średnie koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach:

Tabela 21. Sposób kalkulacji średniego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego

Świadczenia	Liczba na rok			Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt na rok [PLN]		
	1 rok	2 rok	3 rok		1 rok	2 rok	≥3 rok
Wizyty + badania	3,25	3,25	2,17	115,50 [^]	375,38	375,38	250,25
Echokardiografia	3,25	3,25	2,17	160,16	520,52	520,52	347,01
Szczegółowe badanie okulistyczne	1	0	0	602,14	602,14	0,00	0,00
Ocena okulistyczna	2,25	3,25	2,17	115,50	259,88	375,38	250,25
Rezonans magnetyczny	3,25	3,25	2,17	1 156,88	3 759,85	3 759,85	2 506,56
Hospitalizacja związana z MR [#]	2	2	2	657,07	1 314,14	1 314,14	1 314,14
Łącznie średni koszt [PLN]					6 831,90	6 345,26	4 668,22

[^] koszt porady związanej z pomiarem wzrostu i masy ciała dziecka z określeniem BSA (szczegóły rozdział 2.1.2), obejmującej wykonanie badań laboratoryjnych (szczegóły rozdział 2.1.3); przy kwalifikacji porada obejmuje również pomiar ciśnienia tętniczego krwi i ocenę ryzyka zadławienia kapsułką i zaburzeń połykania, natomiast w ramach monitorowania - ocenę zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej.

[#]założono, że hospitalizacja związana z wykonaniem rezonansu magnetycznego będzie realizowana dwa razy w ciągu roku

Roczny koszt badań wykonywanych przy kwalifikacji, diagnostyce i monitorowaniu leczenia w ramach programu lekowego wynosi 6 831,90 PLN w pierwszym roku, 6 345,26 PLN w drugim roku oraz 4 668,22 PLN w kolejnych latach.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny koszt badań wykonywanych przy kwalifikacji, diagnostyce i monitorowaniu leczenia w ramach programu lekowego (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.1.7).

Tabela 22. Szczegółowy wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia selumetynbem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z ich częstotliwością

Wykaz badań	Kwalifikacja		Liczba /rok (1 rok przy kwal.)	Monitorowanie				Częstotliwość (opis)
	Tak/Nie	Tak/Nie		Liczba/rok (1 rok)	Liczba/rok (2 rok)	Liczba/rok (≥3 rok)		
1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej	tak	tak	1	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	
2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	tak	tak	1	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	
3) oznaczenie stężenia albuminy	tak	tak	1	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	
4) oznaczenie stężenia bilirubiny	tak	tak	1	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	
5) ocena aktywności kinazy fosfokreatynowej	tak	nie	1	0	0	0	-	
6) oznaczenie stężenia kreatyniny	tak	nie	1	0	0	0	-	
7) oznaczenie stężenia hemoglobiny	tak	nie	1	0	0	0	-	
8a) ocena koagulogramu	tak	nie	1	0	0	0	-	
8b) ocena krzepliwości (w tym międynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy)	nie	tak	0	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	
9) pomiar ciśnienia tętniczego krwi	tak	nie	1	0	0	0	-	
10b) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) - wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN)	tak	nie	1	0	0	0	-	
10b) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) - echokardiografia	tak	tak	1	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	
11) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR	tak	tak	1	2,25	3,25	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu	

12a) szczegółowe badanie okulistyczne z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowicznej siatkówkowej, obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły siatkówkowej oraz oceną ciśnienia śródgałkowego (IOP) i wykluczeniem niekontrolowanej jaskry	tak	1	nie	0	0	0	0	-
12b) ocena okulistyczna	nie	0	tak	2,25	3,25	2,17	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu
13) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała	tak	1	tak	2,25	3,25	2,17	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu
14) ocena ryzyka zadławienia kapsułką i zaburzeń połykania	tak	1	nie	0	0	0	0	-
15) ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej	nie	0	tak	2,25	3,25	2,17	2,17	nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat oraz niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat; każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu

W oszacowaniu liczby wizyt przypadających na dany rok przyjęto, że w jednym roku zawiera się 13 cykli obejmujących po 28 dni terapii ciągłej.

Jeśli dane badanie jest wykonywane w ramach kwalifikacji do programu lekowego, to liczba tego typu badań monitorujących w pierwszym roku leczenia została pomniejszona o jeden.

W tabeli nie uwzględniono warunku „każdorazowo w przypadku (...) wyłączenia pacjenta z programu”. Zestawienie badań wykonywanych przy dyskontynuacji leczenia selumetynibem wraz z kalkulacją ich kosztu całkowitego przedstawiono poniżej:

Tabela 23. Badania wykonywane w przypadku wyłączenia pacjenta z programu lekowego

Świadczenie	Koszt jednostkowy [PLN]
Wizyta + badania laboratoryjne	115,50
Echokardiografia	160,16
Ocena okulistyczna	115,50
Rezonans magnetyczny	1 156,88
Razem	1 548,04

W modelu ekonomicznym koszt badań wykonywanych w przypadku wyłączenia pacjenta z programu lekowego uwzględniany jest w kolejnych cyklach (latach) w oparciu o odsetki dyskontynuacji leczenia skorygowane śmiertelnością w danym roku:

Tabela 24. Kalkulacja kosztów badań monitorujących leczenie pacjentów przy wyłączeniu z programu lekowego

Rok (cykl modelu)	Odsetek dyskontynuacji leczenia skorygowany o śmiertelność	Koszt /rok (cykl modelu) [PLN]
1	■	■
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■
6	■	■
7	■	■
8	■	■
9	■	■
10	■	■
11	■	■
12	■	■
13	■	■
14	■	■
15	■	■
16	■	■
17	■	■
18	■	■
19	■	■
20 i kolejne	■	■

1.4.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.*, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących terapię selumetynibem w badaniu SPRINT. Oszacowano koszty najczęstszych zdarzeń, tj. takich, które wystąpiły co najmniej u 5% pacjentów (istotnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia; AEs zdefiniowane w badaniu jako „Investigations” nie zostały włączone, gdyż odnoszą się do nieprawidłowych wartości parametrów badań monitorujących i mogą być związane z innymi zdarzeniami niepożądanymi).

Poniżej przedstawiono listę zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie wraz z przyjętym leczeniem:

Tabela 25. Leczenie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Leczenie
Biegunka	
Wymioty	
Gorączka	
Niedotlenienie	
Zanokcica	
Trądzikowate zapalenie skóry	

* możliwa również antybiotykoterapia,

** stosowane jest również miejscowe leczenie i zapobieganie przy zastosowaniu antybiotyków naskórných (+/- sterydoterapia miejscowa),

*** stosowane jest również miejscowe leczenie sterydami.

Sposoby leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały skonsultowane z ekspertem klinicznym [34].

W kolejnych tabelach przedstawiono koszty całkowite leków stosowanych w terapii AEs oraz grupy JGP [redacted], a także porady W11 (świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt został dodany do kosztu leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych leczonych ambulatoryjnie.

Tabela 26. Koszty całkowite leków stosowanych w terapii zdarzeń niepożądanych

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna	Źródło
Chlorowodorek loperamidu	Loperamid WZF, tabl., 2 mg 30 szt.	3,77	3,78	7,55	Obwieszczenie MZ [51]
Ondansetron	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg; 10 szt.	brak refundacji*	18,49	18,49	Obwieszczenie MZ [51]
Paracetamol	Paracetamol Accord tabletki; 500 mg; 100 tabl.	brak refundacji	12,10	12,10	Indeks leków mp.pl [43]
Amoksycylina + kwas klawulanowy	Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg 20 szt.	18,76	18,76	37,52	Obwieszczenie MZ [51]
Metronidazol	Rozex, krem; 7,5 mg/g (0,75%); 30 g	brak refundacji	32,99	32,99	Indeks leków mp.pl [43]

* tylko w nowotworach złośliwych

Tabela 27. Koszty hospitalizacji [redacted]

Grupa JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Wycena punktowa [74]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
P99	5.51.01.0014099	Inne choroby dzieci	976	1,59	1 551,84

Tabela 28. Koszty porady ambulatoryjnej [redacted]

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,54	67,76

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowany jako suma iloczynu kosztów poszczególnych AEs oraz odsetków pacjentów z AEs (patrz rozdział 1.3.4) został zaprezentowany z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent).

Tabela 29. Kalkulacja całkowitych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszty całkowite [PLN]			Odsetek pacjentów	Koszty ważone odsetkami pacjentów [PLN]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna
Biegunka	■	■	■	■	■	■	■
Wymioty	■	■	■	■	■	■	■
Gorączka	■	■	■	■	■	■	■
Niedotlenienie	■	■	■	■	■	■	■
Zanokcica	■	■	■	■	■	■	■
Trądzikowate zapalenie skóry	■	■	■	■	■	■	■
Razem					■	■	■

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ponoszone przez pacjenta są pomijalne.

1.4.6. Koszty leczenia przeciwbólowego

Aktualne postępowanie kliniczne w NF1 PN opiera się na łagodzeniu bólu, który jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów u pacjentów z objawowym NF1 PN. Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN jest leczenie przeciwbólowe. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce (ale także wielu krajach świata) brak jest dedykowanego standardu leczenia bólu, a większość pacjentów z masywnymi NF1 PN ma bardzo ograniczony dostęp do specjalistycznych poradni leczenia bólu [34].

Ceny wymienionych powyżej substancji ustalono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [51] oraz Indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna [43]. W przypadku leków refundowanych do oszacowania kosztów wybrano preparaty, które stanowią podstawę limitu w danej grupie limitowej

Spośród leków nierefundowanych wybrano produkty najtańsze dla pacjenta. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych produktów zamieszczono w załączniku (rozdział 2.3).

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację rocznych kosztów leczenia przeciwbólowego.

Tabela 32. Koszty monitorowania BSC

Element monitorowania BSC	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba/rok	Koszt roczny [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	115,50	4 (=12/3)	462	[73]
Rezonans magnetyczny	1 156,88	1	1 156,88	Rozdział 2.1.1
Łącznie	-	-	1 618,88	Kalkulacja

Roczne koszty z perspektywy płatnika związane z monitorowaniem BSC wynoszą **1 618,88** PLN.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 roku [59] w Polsce dostępny jest pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. Rozporządzenie to określa wysokość ryczałtu za poradę monitorującą (wykonywaną raz na 12 miesięcy, a w przypadku świadczeniobiorcy powyżej 18. roku życia raz na 24 miesiące) oraz za kompleksową konsultację specjalistyczną realizowaną w ramach porady monitorującej (która uzależniona jest od liczby wykonanych konsultacji specjalistycznych). Porada monitorująca obejmuje ocenę stanu zdrowia pacjenta, wykonanie badań kontrolnych, w tym obrazowych i konsultacji specjalistycznych, podjęcie decyzji diagnostycznej (w przypadku choroby lub problemu zdrowotnego towarzyszącego neurofibromatozie) oraz określenie dalszego schematu opieki. [59]

Mając na uwadze, że program ma charakter pilotażowy, obejmuje populację szerszą niż wnioskowana i jest prowadzony wyłącznie w czterech ośrodkach koordynujących (Warszawa x 2, Bydgoszcz, Gdańsk), co może istotnie ograniczyć dostępność dla pacjentów (większość konsultacji specjalistycznych zgodnie z wymogami określonymi w rozporządzeniu również musi odbywać się w ośrodku), koszty monitorowania pacjentów w ramieniu BSC oszacowane w oparciu o program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami testowano w ramach analizy wrażliwości. Należy również zauważyć, że wycena ryczałtu za poradę monitorującą w ramach programu (1 167 PLN [59]) jest bardzo zbliżona do kosztu monitorowania przyjętego w analizie podstawowej, obliczonego przy założeniu ceny 1 punktu wynoszącej 1 PLN, która obowiązywała w 2020 roku (1 163 PLN).

W wariantcie alternatywnym do kosztu porady monitorującej w programie koordynowanej opieki medycznej dodano również maksymalny koszt ryczałtu za kompleksową konsultację specjalistyczną III typu realizowaną w ramach porady monitorującej (obejmującą wykonanie powyżej 6 konsultacji specjalistycznych – 720 PLN [59]) i następnie otrzymaną wartość skorygowano współczynnikiem 1,54 (przyjęty w analizie koszt jednego punktu dla świadczeń ambulatoryjnych). Łączny roczny koszt monitorowania pacjentów nieotrzymujących leczenia selumetynibem przyjęty w analizie wrażliwości wynosi zatem 2 905,98 PLN (1 887 PLN*1,54).

1.5. Zestawienie parametrów modelu

1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności			
Użyteczności: wartości minimalne	Tabela 10	Tabela 10	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: wartości maksymalne	Tabela 10	Tabela 10	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności w populacji ogólnej	Tabela 11	Brak	Testowano wariant, w którym nie uwzględniono użyteczności w populacji ogólnej (brak korekty użyteczności przyporządkowanym stanom modelu)
Osiągnięcie docelowej użyteczności w grupie leczonej selumetynibem	■	■	■
Osiągnięcie docelowej użyteczności po progresji choroby w grupie leczonej selumetynibem	■	■	■
Liczba opiekunów	■	■	■
Spadek użyteczności opiekunów	■	■	■
Spadek użyteczności opiekunów	■	■	■
Koszty i zużycie zasobów			
Redukcja dawki selumetynibu	7,6% w celu uwzględnienia przerw w terapii i redukcji dawki	0%	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano brak uwzględnienia przerw w dawkowaniu

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Czas leczenia selumety nibem	Zgodnie z krzywą TTD	Zgodnie z krzywą TTD, jednak nie dłużej niż do ukończenia 18 roku życia	Zgodnie z ChPL Koselugo®: „Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza.” [14] Rozpatrywano wariant skrajny, w którym (wszyscy) pacjenci nie otrzymują terapii selumety nibem po ukończeniu 18 roku życia.
BSA	Tabela 14	Tabela 14	W analizie podstawowej przyjęto, że BSA pacjentów do ukończenia 18 roku życia jest obliczane zgodnie z formułą: BSA w poprzednim cyklu+parameter „wiek” regresji liniowej* różnica lat pomiędzy cyklem bieżącym i poprzednim, wychodząc od wartości początkowej zgodnie z badaniem SPRINT. W analizie wrażliwości powierzchnię ciała oszacowano za pomocą prostego algorytmu regresji liniowej, utworzonego na podstawie danych o wielkości BSA dla poszczególnych grup wiekowych w oparciu o rozkład płci z badania SPRINT (wartości wejściowe zostały obliczone z wykorzystaniem kalkulatora BSA Georgiev 2020 [63]).
Koszty badań diagnostycznych i monitorowania terapii selumety nibem	I rok: 6 831,90 PLN II rok: 6 345,26 PLN III rok: 4 668,22 PLN	I rok: 4 175 PLN II rok: 3 641 PLN III rok: 2 427 PLN I rok: 8 748 PLN II rok: 8 748 PLN III rok: 5 832 PLN	Testowano scenariusz minimalny oraz maksymalny. Opisy wariantów zamieszczono w rozdziałach: 1.4.4 oraz 2.1.7.
Koszty monitorowania pacjentów bez terapii selumety nibem	1 618,88 PLN	2 905,98 PLN	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano koszty monitorowania pacjentów w ramieniu BSC oszacowane w oparciu o program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami.
Perspektywa analizy	Płatnika publicznego	Wspólna (NFZ+pacjent)	Przyjmując perspektywę wspólną zmianie ulegną koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leczenia przeciwbólowego (patrz rozdziały: 1.4.5 oraz 1.4.6)
Dane kliniczne			
Rozkład opisujący PFS	Wykładniczy	Log-normalny Log-logistyczny	Testowano rozkłady o pierwszym i drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryteria statystyczne AIC i BIC.
Rozkład opisujący TTD	Weibulla	Uogólniony Gamma Wykładniczy	Testowano rozkłady o drugim i czwartym najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
SMR	2,02	2,02 (ramię BSC)	Testowano wariant, w którym przyjęto różne wartości współczynnika SMR w ramionach selumetynibu i BSC. Selumetynib jest leczeniem modyfikującym chorobę i może mieć wpływ na zmniejszenie śmiertelności pacjentów z NF1 PN.
		1,82 (ramię selumetynibu; 90% z 2,02)	
		1,60	
		2,60	SMR wyznaczony poprzez wartości dolnej i górnej granicy przedziału ufności z publikacji Duong 2011 [39]
Parametry ogólne			
Horyzont czasowy	Dożywotni	8 lat 20 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1]
		0% efekty zdrowotne	Zastosowanie stopy dyskontowej do QALY uzyskanych na podstawie metody TTO wiąże się z podwójnym dyskontowaniem [10,41]
Wiek początkowy pacjenta	10 lat	6 lat	Zgodnie z danymi z badania SPRINT [37] średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii wynosi 10,3 (odchylenie standardowe 3,9). W analizie wrażliwości testowano wartości alternatywne wyznaczone jako: średnia+/-SD.
		14 lat	
Dodatkowe parametry uwzględnione w związku z pismem AOTMIT z dnia 21 kwietnia 2023 r.			
Liczba opiekunów	■	0	Testowano wariant, w którym przyjęto brak spadku użyteczności u opiekunów
Rozkład opisujący TTD	Weibulla	Gompertza	Testowano rozkład o pierwszym najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryteria statystyczne AIC i BIC.
		Log-normalny	Testowano rozkład, który uwzględni najdłuższy czas stosowania leku

1.5.1. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order*

uncertainty), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Odsetek mężczyzn	60%	Beta	SE = 0,069
Powierzchnia ciała (m ²)	■	Gamma	■
Dane kliniczne - skuteczność			
SMR	2,02	Gamma	SE = 0,222
Parametry rozkładu TTD	Tabela 5	Weibulla	Dekompozycja Cholesky'ego - dostępne w modelu (plik MS Excel)
Parametry rozkładu PFS	Tabela 3	Wykładniczy	
Koszty i zużycie zasobów			
Koszty badań diagnostycznych i monitorowania terapii selumetynibem: I rok [PLN]	6 831,90	Gamma	Minimum: 3 234, maksimum: 7 097
Koszty badań diagnostycznych i monitorowania terapii selumetynibem: II rok [PLN]	6 345,26	Gamma	Minimum: 2 643, maksimum: 5 736
Koszty badań diagnostycznych i monitorowania terapii selumetynibem: III rok [PLN]	4 668,22	Gamma	Minimum: 2 160, maksimum: 4 611
Koszty leczenia przeciwbólowego [PLN]	■	Gamma	20,0%
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	Gamma	20,0%
Wzrost kosztów leków przeciwbólowych w grupie BSC	67,5%	Beta	20,0%
Redukcja dawki selumetynibu	7,6%	Beta	20,0%
Użyteczności			
Przeżycie bez progresji choroby na leczeniu	■	Beta	■
Przeżycie bez progresji choroby bez leczenia aktywnego	■	Beta	■
Osiągnięcie docelowej użyteczności w grupie leczonej selumetynibem	■	Gamma	■
Osiągnięcie docelowej użyteczności po progresji choroby w grupie leczonej selumetynibem	■	Gamma	■
Liczba opiekunów	■	Gamma	■
Średni wiek opiekunów (rodziców) w momencie urodzenia pacjenta	30,5	Gamma	Minimum: 25, maksimum: 35

1.6. Analiza progowa

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [40] podstawą szacowania

progę kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 [27] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 58 642 PLN. Wysokość progę kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Koselugo®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu selumetynibu zamiast BSC, jest równy wysokości progę opłacalności. Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [60] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

Postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako naturalny przebieg choroby, w ramach którego stosuje się leczenie bólu. Z uwagi na brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu nie istnieje zatem aktywny komparator. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy progowej wskazanej w par. 5 ust. 6 Wymagań minimalnych [60] (brak technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, o której mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [63]).

1.7. Wyniki analizy ekonomicznej

1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (selumetynib, BSC). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne	Selumetynib	BSC
Niedyskontowane		
Lata życia (LYG): pacjent	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez progresji: pacjent	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) po progresji: pacjent	■	■
Całkowite QALY: pacjent	■	■
Całkowite QALY: opiekunowie	■	■
Całkowite QALY (pacjent+opiekunowie)	■	■
Zdyskontowane		
Lata życia (LYG): pacjent	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez progresji: pacjent	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) po progresji: pacjent	■	■
Całkowite QALY: pacjent	■	■
Całkowite QALY: opiekunowie	■	■
Całkowite QALY (pacjent+opiekunowie)	■	■

Rysunek 5. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane

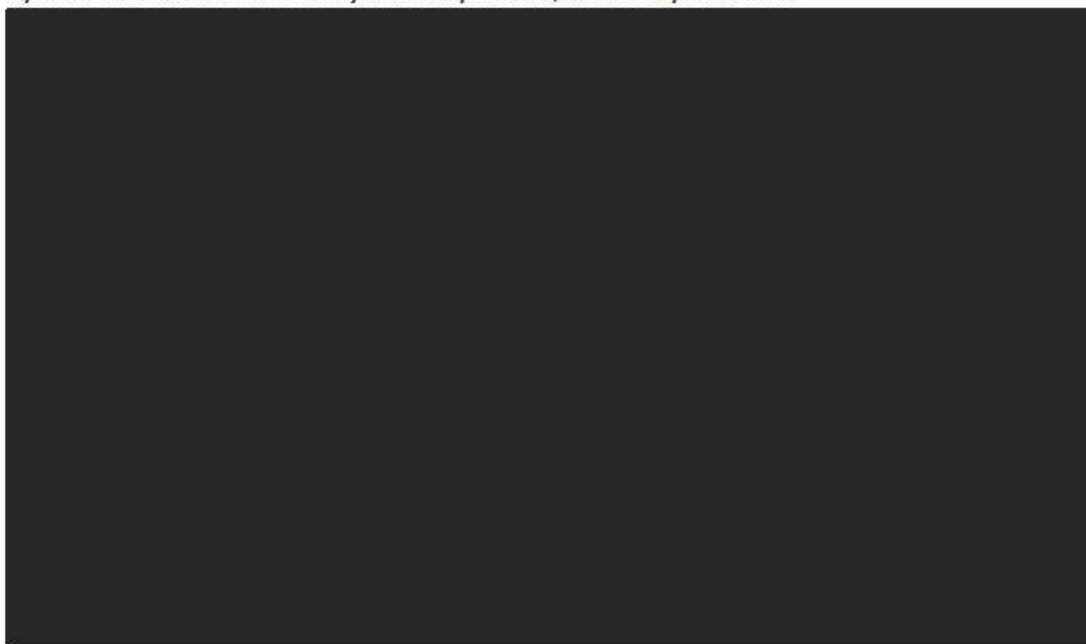


Tabela 36. Zestawienie kosztów

Koszty [PLN]	Selumetynib	BSC
Niedzyskontowane		
Selumetynib – substancja czynna	██████	█
Pozostałe koszty, pacjenci otrzymujący terapię selumetynibem	██████	█
Koszty całkowite, pacjenci nieotrzymujący terapii selumetynibem	██████	██████
Razem	██████	██████
Zdyskontowane		
Selumetynib – substancja czynna	██████	█
Pozostałe koszty, pacjenci otrzymujący terapię selumetynibem	██████	█
Koszty całkowite, pacjenci nieotrzymujący terapii selumetynibem	██████	██████
Razem	██████	██████

Rysunek 6. Zestawienie kosztów: wartości zdyskontowane



1.7.2. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Koselugo®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie selumetynib vs BSC

Parametr	Selumetynib	BSC	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	████████	██████	████████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICUR (Selumetynib vs BSC) [PLN/QALY]		████████	
Cena progowa produktu Koselugo® [PLN]	██		

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem selumetynibu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii z neurofibromatozy typu 1 z nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi – najlepszego leczenia wspomagającego. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi ██████████.

1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

Wariant analizy	Selumetynb		BSC		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Kosaligo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 10 mg	op. 25 mg
Analiza podstawowa									
Koszty badań dogn. i monitorowania terapii SEL: maksimum									
Koszty monitorowania pacjentów bez terapii SEL: maksimum									
Perspektywa wspólna									
Rozkład opisujący PFS: log-normalny									
Rozkład opisujący PFS: log-logistyczny									
Rozkład TTD: uogólniony Gamma									
Rozkład TTD: wykładniczy									
SMR: 90% BSC w ramieniu SEL									
SMR: minimum									
SMR: maksimum									
Horyzont czasowy 8 lat									
Horyzont czasowy 20 lat									
Dyskontowanie 0%									
Dyskontowanie efektów zdrowotnych 0%									
Wiek początkowy pacjenta: 6 lat									
Wiek początkowy pacjenta: 14 lat									
Liczba opiekunów: 0									
Rozkład TTD: Gompertza									

1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 10 000 iteracji, w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	BSC	Selumetynib	BSC	Selumetynib			
Średnia							
SD							
Percentyl 2,5%							
Percentyl 97,5%							

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach schemat selumetynib pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do BSC.

Rysunek 7. Scatter plot



Rysunek 8. Krzywa akceptowalności



1.8. Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy, które jest charakterystyczne dla technologii medycznych stosowanych w chorobach sierocych, jest brak randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną interwencję z obecną praktyką kliniczną. Przeprowadzenie badania RCT byłoby jednak trudne ze względu na niewielką populację pacjentów z NF1 PN, a także z powodów etycznych – w przypadku tej choroby brak jest dostępnej skutecznej metody leczenia.

W związku z powyższym źródłem danych o skuteczności klinicznej (przeżycie wolne od progresji choroby) i bezpieczeństwie ocenianej interwencji oraz czasie trwania terapii selumetynibem są wyniki jednoramiennego badania klinicznego fazy 2 SPRINT faza II podgrupa 1 (publikacja Gross 2020 [31] oraz nieopublikowane wyniki próby klinicznej z najbardziej aktualnymi danymi). Ponieważ pacjenci w ramieniu komparatora (BSC) nie otrzymują leczenia modyfikującego przebieg choroby, założono, że wchodzi do modelu z postępującą chorobą, zgodną z naturalnym przebiegiem NF1 PN, i pozostają w tym stanie aż do momentu zgonu. Jest to założenie o charakterze konserwatywnym (brak możliwości dalszego pogorszenia stanu zdrowia), ponieważ dane dla naturalnej historii choroby wskazują, że zdecydowana większość pacjentów będzie nadal doświadczać wzrostu objętości guzów aż do wieku dorosłego [30]. Ten wzrost objętości nerwiakowłókniaków splotowatych może odpowiednio zwiększyć liczbę i ciężkość chorób współistniejących związanych z PN i prawdopodobnie pogorszyć jakość życia pacjentów.

W modelu ekonomicznym wykorzystano uproszczoną strukturę opartą na modelowaniu obszaru pod krzywą (AUC), której zastosowanie również stanowi pewne ograniczenie. Początkowo rozważano stworzenie modelu opartego na danych z poziomu pacjenta, wykorzystującego regresję uwzględniającą takie potencjalne zmienne jak: lokalizacja nerwiakowłókniaków spłotowatych, wyjściowa objętość PN, tempo wzrostu PN i wiek. Jednak jedyne dostępne dane, na podstawie których można było wykonać takie modelowanie pochodzą z badania SPRINT i są ograniczone do 50 pacjentów, co wyklucza przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Dodatkowo nie zidentyfikowano danych o jakości życia z poziomu pacjentów w badaniu opisującym naturalny przebieg choroby. Nie można było zatem powiązać ilościowo parametrów związanych z objętością guza z jakością życia chorych: modelowanie lokalizacji, objętości, tempa wzrostu nerwiakowłókniaków spłotowatych nie wpłynęłoby na szacunki jakości życia w modelu.

Niewielka liczba pacjentów włączonych do badania SPRINT stanowi wysoce niejednorodną populację, z szerokim zakresem docelowych objętości PN (5,6 do 3 820,0 mL) i z różnymi lokalizacjami guzów (tułów, głowa, szyja, kończyny; przy czym podział ten pokazuje uproszczone grupy lokalizacji PN, dane z raportu z badania klinicznego są znacznie bardziej szczegółowe) [9].

„Intuicyjnie” można postawić hipotezę, że istnieje związek między lokalizacją nerwiakowłókniaków spłotowatych, ich objętością i odczuwanymi objawami, ale liczba pacjentów jest niewystarczająca, aby przeprowadzić znaczącą analizę podgrup. W związku z tym, zamiast tworzyć złożony model, który wymagałby znacznej liczby założeń o wysokim stopniu niepewności, wdrożono bardziej pragmatyczne podejście do modelowania, które najlepiej wykorzystuje dostępne dane poprzez skupienie się na ograniczonej liczbie założeń, zapewniając wiarygodne oszacowanie efektywności kosztowej selumetynibu.

1.9. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Koselugo® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (uproszczony *partitioned survival model*), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono stany zdrowotne bez i z progresją choroby, definiowaną jako $\geq 20\%$ zwiększenie objętości guza w stosunku do wartości wyjściowej (lub w stosunku do najmniejszej zidentyfikowanej wartości, jeśli u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem selumetynibu.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem selumetynibu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wariant z perspektywą wspólną, mając na uwadze koszty ponoszone przez pacjenta w związku z objawowym leczeniem bólu, a także w związku z leczeniem zdarzeń niepożądanych, niewymagających hospitalizacji.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty selumetynibu, koszty związane z podaniem leku (wizyt ambulatoryjnych), koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki, monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia bólu oraz koszty monitorowania pacjentów, którzy nie otrzymują terapii aktywnej selumetynibem.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W ramach anlizy problemu decyzyjnego [62] zidentyfikowano komparator dla terapii selumetynibem: najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Nie zidentyfikowano interwencji aktywnych stosowanych w warunkach polskich w leczeniu pacjentów z NF1 PN. Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną oraz opinię eksperta klinicznego, w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu selumetynibu wynosi [REDAKTOWANE] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej w grupie BSC [REDAKTOWANE]. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Koselugo pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość o [REDAKTOWANE].

Łączne koszty w horyzoncie dożywotnim, wynikające z zastosowania selumetynibu wynoszą [REDAKTOWANE]. W przypadku komparatora koszty te kształtują się na poziomie [REDAKTOWANE]. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDAKTOWANE].

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Selumetynib pozostaje bardziej skuteczną opcją terapeutyczną w porównaniu z BSC we wszystkich przeprowadzonych symulacjach.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, tym samym brak jest specyficznych kryteriów refundacyjnych dla leków sierocych. [1, 16, 63]

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (PKB *per capita*), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia jest jednym z 13 kryteriów branych pod uwagę przy podejmowaniu przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji, a także jednym z 7 kryteriów branych pod uwagę w trakcie negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną [63].

Należy zauważyć, że leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich niejednokrotnie znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej zapisany w ustawie refundacyjnej (por. załącznik 2.6), co wynika ze specyfiki chorób rzadkich, w tym między innymi bardzo organicznej liczebności populacji. [57, 53]

Od wielu lat w przestrzeni publicznej pojawiają się opinie, że próg opłacalności kosztowej w przypadku leków sierocych powinien być zdefiniowany inaczej niż dla wszystkich chorób i procedur. [15, 16, 40, 56, 58, 68] O zniesienie progu opłacalności w przypadku terapii chorób rzadkich (których zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 000 mieszkańców lub którą dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju) bezskutecznie apelował w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich oraz Parlamentarny Zespół ds. Onkologii. [16]

W dniu 24 sierpnia 2021 r., Uchwałą nr 110 został przyjęty Plan dla Chorób Rzadkich, który zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych. [53] Autorzy wskazali, że „niespełnienie kryterium progu efektywności

kosztowej niekoniecznie powoduje brak refundacji, jednak istotnie utrudnia proces negocjacji cenowych, które nie mogą odnosić się do relacji kosztów do korzyści klinicznych określonych możliwie najbardziej uniwersalnie (a nie specyficznie dla danej choroby) z wykorzystaniem kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.” [53] Zgodnie ze wspomnianym Planem, w celu zachowania kontekstu negocjacyjno-decyzyjnego, do dnia 30 czerwca 2023 r. planowane jest określenie i wprowadzenie do ustawy o refundacji wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla leków zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich. [53] Jego wartość uwarunkowana będzie niewielkim rozpowszechnieniem chorób rzadkich, nieliczną docelową grupą odbiorców danej technologii medycznej i tym samym względnie niedużym obciążeniem finansowym, jak i wyższą akceptowalnością i skłonnością społeczeństwa do finansowania usług medycznych. [53]

W swojej wypowiedzi z 2018 roku dotyczącej finansowania leczenia chorób rzadkich, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dr Roman Topór-Mądry podkreślił, że „kiedy analiza kliniczna z dużą siłą potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo leczenia określoną częstotliwością, stosunek kosztów do efektów wcale nie musi być decydujący przy wydawaniu rekomendacji”. [58] Prezes AOTMiT wskazywał wówczas na istniejące instrumenty podziału ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*), które „sprawiają, że pozornie bardzo droga terapia może być w rzeczywistości znacznie tańsza”. [58]

W latach 2015-2021, 58 leków o statusie leku sierociego otrzymało pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT, a następnie zostało objętych refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Informacja na temat wysokości ICUR była dostępna w przypadku 23 spośród nich [57]. Przeprowadzona analiza praktyki decyzyjnej w latach 2015-2021 (por. załącznik 2.6) pozwala zauważyć, że leki sierocze, charakteryzujące się wysoką wartością kliniczną, mogą uzyskać pozytywną rekomendację AOTMiT oraz pozytywną decyzję refundacyjną nawet w sytuacji kilkukrotnie przekroczonego progu efektywności kosztowej.

Wyniki przeprowadzonego w 2020 roku przeglądu literatury, stron krajowych agencji HTA i ministerstw zdrowia oraz doniesień medialnych, w celu oceny procesów refundacyjnych dla leków sierocych w innych niż Polska krajach (Unia Europejska, Australia, Kanada, Nowa Zelandia oraz Stany Zjednoczone), wskazują, że większość ocenianych krajów nie wprowadziła dotychczas żadnych rozwiązań w zakresie oceny leków sierocych, z wyjątkiem zniesienia lub ograniczenia wyników analizy ekonomicznej. [68] Należy jednak wskazać, iż w wybranych krajach UE zaczyna się wprowadzać do systemu refundacji odrębne kryteria dostosowane do specyfiki chorób rzadkich tj. wyższy próg opłacalności (UK, Szkocja, Walia), czy elementy wielokryterialnej analizy decyzyjnej [20, 50, 68] (obecnie, jedynie w dwóch państwach – Rumunii i w Bułgarii – wielokryterialna analiza decyzyjna jest stosowana w pełnym wymiarze [68]).

Tabela 40. Ocena leków sierocych w UE [20, 50]

Podjęcie dostosowane do specyfiki chorób rzadkich	Państwo
Wyższy próg opłacalności	UK, Szkocja, Walia
Brak progu opłacalności	Czechy, Słowacja, Rumunia, Bułgaria, Irlandia, Szwecja, Hiszpania, Portugalia, Francja i Łotwa
Rezygnacja z oceny ekonomicznej, akceptacja dowodów alternatywnych	Niemcy
Rezygnacja z oceny ekonomicznej poniżej określonego wydatku	Francja
Instrumenty dzielenia ryzyka	Wszystkie kraje UE

Wartości użyteczności dla populacji NF1 PN wykorzystane w modelu ekonomicznym zostały oszacowane w ramach badania *de novo*, wykorzystującego metodę handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO). TTO jest metodą opartą na wyborze, powszechnie stosowaną w celu uzyskania wag użyteczności stanu zdrowia dla różnych stanów chorobowych. Uczestnicy mają za zadanie wybrać pomiędzy 10 latami w docelowym stanie zdrowia, a perspektywą X lat w pełnym zdrowiu. Czas w pełnym zdrowiu jest następnie zmieniany, aż do osiągnięcia punktu, w którym uczestnicy pozostają obojętni na wybór [46,47].

W metodzie TTO respondenci proszeni są zatem o dokonanie wyboru pomiędzy swoją preferencją dotyczącą długości życia na rzecz preferencji dla jakości życia. Ponieważ wykazano, że ludzie mają pozytywną preferencję czasową dla zdrowia, tj. wolą opóźnić niepożądane wyniki i przyspieszać doświadczanie wyników pozytywnych, skutkuje to obniżeniem użyteczności stanów zdrowia uzyskanych za pomocą TTO (respondenci rezygnują ze stosunkowo wielu lat, ponieważ nie przywiązują pełnej wagi do lat przyszłych) [10,41].

Uzyskane użyteczności TTO, zawierające już dyskontowanie z perspektywy indywidualnej, zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej, w której ponownie przeprowadzono dyskontowanie, zgodnie z rekomendowaną stopą dyskontową dla efektów zdrowotnych [1,60]. Podsumowując, zastosowanie stopy dyskontowej do QALY uzyskanych na podstawie metody TTO wiąże się z podwójnym dyskontowaniem [10,41].

Uwzględnienie dyskontowania w analizie ekonomicznej oznacza, że koszty i korzyści zdrowotne występujące w modelu wcześniej mają większą wagę, niż występujące w późniejszych latach. W przypadku terapii stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych chorób bardziej prawdopodobne jest generowanie korzyści zdrowotnych w dłuższych okresach czasowych ze względu na dożywotni i często postępujący charakter choroby [61]. W związku z powyższym, zastosowanie dyskontowania do interwencji, która wpływa na korzyści zdrowotne w horyzoncie kilku dziesięcioleci, tak jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego Koselugo®, powoduje, że efekty zdrowotne w długim okresie czasu zostają silnie zredukowane, co ma istotny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

Mając na uwadze przedstawione powyżej uwarunkowania dotyczące dyskontowania efektów zdrowotnych, zasadne wydaje się przyjęcie, że w analizie podstawowej występuje niedoszacowanie efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem selumetynibu w leczeniu NF1PN. Wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów należy rozpatrywać w kontekście wyników uzyskanych w wariancie z brakiem dyskontowania efektów zdrowotnych [REDACTED].

Walidacja modelu

Pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo selumetynibu nie była możliwa.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii selumetynibem, jednak dostępne są wyniki oceny NICE przeprowadzonej w procesie ubiegania się o refundację w Anglii dla produktu Koselugo®. Wykorzystany został ten sam model, co w bieżącej analizie, przy czym model obecny korzysta z nowszych danych dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do dyskontynuacji leczenia z badania SPRINT. Uzyskane wyniki (po uwzględnieniu kursu walutowego w celu przeliczenia ceny produktu Koselugo®) pozostają spójne.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która obejmowała wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu, a także testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów. Twórcy modelu globalnego przeprowadzili wcześniej jego walidację w oparciu o listę TECH-VER [12].

Wnioski końcowe

Nerwiakowłókniki splotowate występujące w neurofibromatozie typu 1 to niezłośliwe, ale często postępujące i inwazyjne nowotwory osłonek nerwów, które rozwijają się w dowolnym miejscu ciała i w zależności od lokalizacji i wielkości mogą powodować poważne choroby, w tym ból, oszpeccenie, deficyty motoryczne, a w najcięższych przypadkach zagrażające życiu powikłania, takie jak niedrożność dróg oddechowych. Choroby te mają znaczny wpływ obniżenie jakości życia pacjentów, oddziałując na samopoczucie emocjonalne, sen, aktywność fizyczną, funkcjonowanie społeczne i zdrowie psychiczne.

W obecnej praktyce klinicznej brak jest metody leczenia, która pozwoliłaby na wyleczenie nerwiakowłókniaków splotowatych lub redukcję ich objętości, a znaczna część pacjentów nie kwalifikuje się do chirurgicznego

usunięcia lub wyluszczenia guzów. Skuteczna terapia z zastosowaniem selumetynibu, dzięki której istnieje możliwość bezpośredniego zmniejszenia objętości nerwiakowłókniaków splotowatych, będzie stanowić nowy paradygmat leczenia dla chorych z NF1 PN, którzy do tej pory nie mieli efektywnych klinicznie opcji terapeutycznych.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Koselugo® (selumetynib) wiązałoby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 z nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi.

Należy podkreślić, że obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, jednak przyjęty w 2021 roku Plan dla Chorób Rzadkich zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych m.in. w zakresie progu efektywności kosztowej dla tych leków [53]. Produkt leczniczy Koselugo® jest lekiem sierocym zarejestrowanym do stosowania w chorobach rzadkich. Efektywność kosztowa selumetynibu (leku o udowodnionej skuteczności w terapii NF1 PN), zgodnie z Planem dla chorób rzadkich, powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Świadczenia związane z kwalifikacją i monitorowaniem do programu lekowego

2.1.1. Rezonans magnetyczny

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne świadczenia związane z wykonaniem rezonansu magnetycznego (punkt 1 z Tabela 22) na podstawie „Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” [73]. W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnią cenę 1 punktu w wysokości 1,34 PLN [32].

Tabela 41. Badania rezonansu magnetycznego (MRI) – wykaz dostępnych świadczeń [73]

Zakresy ASDK, od zakresu świadczeń,	Kod świadczenia	Wykaz świadczeń rozliczanych w ramach zakresu	Wartość punktowa	Koszt [PLN]
Badania rezonansu magnetycznego (MR), 02.7250.072.02	5.03.00.0000075	MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322,00	431,48
	5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00	810,70
	5.03.00.0000118	MR badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez wzmocnienia kontrastowego	322,00	431,48
	5.03.00.0000076	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	463,00	620,42
	5.03.00.0000119	MR badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00	810,70
	5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746,00	999,64
	5.03.00.0000100	MR badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	545,00	730,30
	5.03.00.0000120	MR badanie trzech odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767,00	1 027,78
	5.03.00.0000101	MR badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	828,00	1 109,52
	5.03.00.0000121	MR badanie trzech odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 050,00	1 407,00
	5.03.00.0000102	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	685,00	917,90
	5.03.00.0000122	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767,00	1 027,78
	5.03.00.0000103	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	969,00	1 298,46
	5.03.00.0000123	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 050,00	1 407,00
	5.03.00.0000105	MR badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	773,00	1 035,82
	5.03.00.0000077	Angiografia MR bez wzmocnienia kontrastowego	346,00	463,64
	5.03.00.0000104	Angiografia ze wzmocnieniem kontrastowym - MR	887,00	1 188,58
	5.03.00.0000106	MR badanie czynnościowe mózgu	931,00	1 247,54
	5.03.00.0000081	Spektroskopia - MR	406,00	544,04
	5.03.00.0000124	MR Badanie serca - czynnościowe i morfologiczne bez wzmocnienia kontrastowego	786,00	1 053,24
	5.03.00.0000125	MR Badanie serca - czynnościowe i morfologiczne bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 073,00	1 437,82
5.03.00.0000126	MR badanie piersi	773,00	1 035,82	

W celu kalkulacji średniego kosztu badania rezonansu magnetycznego u pacjentów z NF1 PN wykorzystano lokalizację guzów zgodnie z charakterystyką wejściową pacjentów z badania SPRINT (por. rozdział 1.3.1). Do każdej lokalizacji przyporządkowano odpowiednie świadczenie z tabeli powyżej, a następnie skalkulowano średni koszt z uwzględnieniem udziału danej lokalizacji. Do kalkulacji kosztów minimalnych badania uwzględniono świadczenia realizowane bez kontrastu. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Kalkulacja średniego kosztu badania rezonansu magnetycznego na podstawie SPRINT

Lokalizacja	Liczba (N=50)	Udział	Koszt RM [PLN]	Koszt minimalny RMI [PLN]
Kończyny	4	8%	999,64	620,42
Głowa	9	18%	810,70	431,48
Głowa/szyja	8	16%	1 298,46	917,90
Szyja/tułów	12	24%	1 298,46	917,90
Tułów	5	10%	999,64	620,42
Tułów/kończyny	12	24%	1 298,46	917,90
Średni koszt badania MRI			1 156,88	776,80

Średni koszt badania rezonansu magnetycznego wynosi **1 156,88 PLN** (średni koszt minimalny to 776,80 PLN).

Wg opinii eksperta klinicznego u części chorych będzie konieczna hospitalizacja celem wykonania znieczulenia ogólnego do MR [34]. Do kosztów związanych z wykonaniem rezonansu magnetycznego doliczona została hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001) [72].

Tabela 43. Kalkulacja średniego hospitalizacji związanej z wykonaniem programu [72]

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	486,72	1,35	657,07	[72,32]

2.1.2. Badania wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej

W analizie przyjęto, że następujące badania przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorujące leczenie pacjentów w programie lekowym będą wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” [73] (objmujące również wykonanie badań laboratoryjnych):

- pomiar ciśnienia tętniczego krwi (kwalifikacja),
- wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN) (kwalifikacja),
- pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała (kwalifikacja i monitorowanie),
- ocena ryzyka zadławienia kapsułką i zaburzeń połykania (kwalifikacja),
- ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej (monitorowanie).

2.1.3. Badania laboratoryjne

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz badań laboratoryjnych realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego [55] na podstawie „Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń” [73] (wymienione w Tabeli 22).

Tabela 44. Charakterystyka badań laboratoryjnych realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego dla selumetynibu

W1 Lista podstawowa		W1 Lista podstawowa (KOAGULOGRAM*)	
I87	Bilirubina bezpośrednia	G21	Czas protrombinowy (PT)
I89	Bilirubina całkowita	G11	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) (czas kaolinowo-kefalinowy)
I90	Bilirubina delta	G23	Czas reptylazowy (RT)
I91	Bilirubina pośrednia	G25	Czas trombinowy (TT)
I09	Albumina	G17	Czas krzepnięcia osocza po uwapnieniu (rekalcynacji)
I11	Albumina glikowana	G03	Antytrombina III (AT III)
I17	Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)	G53	Fibrynogen (FIBR)
I19	Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	C65	Płytki krwi - czas przeżycia
G19	Czas krzepnięcia pełnej krwi	C66	Płytki krwi – liczba (pod warunkiem, że jest to jedyny cel badania)
G21	Czas protrombinowy (PT)	-	-
L57	Hemoglobina wolna	-	-
M37	Kreatynina	-	-
M18	Ocena aktywności kinazy fosfokreatynowej	-	-

* w skład koagulogramu może wchodzić aż 9 badań, które pozwalają dokładnie ocenić działanie układu krzepnięcia: czas protrombinowy (PT), czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), czas reptylazowy (RT), czas trombinowy (TT), czas rekalcynacji osocza (CK) oraz oznaczenie poziomu antytrombiny III oraz fibrynogenu. Do podstawowego koagulogramu zawsze wchodzi czas krwawienia, czas protrombinowy i APTT [źródło: https://www.doz.pl/czytelnia/a15722-Koagulogram__wskazania_do_badania_interpretacja_wynikow_normy]

Powyższe badania z listy W1 będą realizowane w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (Tabela 47), w którym konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Koszt wykonania badań laboratoryjnych wynosi **115,50 PLN**.

2.1.4. Echokardiografia

W tabeli poniżej przedstawiono badanie echokardiografii na podstawie „Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń” [73] (punkt 3) z Tabela 22).

Tabela 45. Charakterystyka echokardiografii [73]

W10 Badania dodatkowe - grupa 9	
88.721	Echokardiografia

Echokardiografia jest realizowana w ramach listy W10. Zgodnie z katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych w ramach świadczenia „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu” (Tabela 47) konieczne jest wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W10. Zatem koszt wykonania echokardiografii wynosi **160,16 PLN**.

2.1.5. Badanie okulistyczne

W skład szczegółowego badania okulistycznego z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowiczej środkowej, obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły siatkówkowej oraz oceną ciśnienia śródgałkowego (IOP) i wykluczeniem niekontrolowanej jaskry może wchodzić:

1. Zebranie wywiadu lekarskiego.
2. Badanie wady wzroku i ostrości wzroku:

- autorefraktometr - urządzenie umożliwiające pomiar wady refrakcji (wady wzroku),
 - rzutnik do badania ostrości wzroku,
 - tablice do badania ostrości wzroku.
3. Badanie przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej.
 4. Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (tonometria).
 5. Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic.
 6. Optyczna koherentna tomografia oka.
 7. Angiografia fluoresceinowa

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz badań realizowanych w ramach badania okulistycznego na podstawie „Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń” [73] (punkt 4) z Tabela 22).

Tabela 46. Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach badania okulistycznego [73]

W1 Lista podstawowa		W6 Badania dodatkowe - grupa 5	
95.1902	Badanie dna oka	95.1913	Badanie w lampie szczelinowej (ranga 0*)
89.11	Tonometria		
95.1912	Autorefraktometria		
W3 Badania dodatkowe - grupa 2		W12 Badania dodatkowe - grupa 11	
95.1906	OCT - Optyczna koherentna tomografia oka	95.121	Angiografia fluoresceinowa

*ranga 0 - procedura nie uwzględniana w procesie grupowania

Powyższe badania z listy W1, W3 oraz W6 będą realizowane w ramach świadczenia „W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu” (konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W3), a badanie z listy W12 w ramach świadczenia „W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu” (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W12) (Tabela 47). Koszt wykonania badania okulistycznego wynosi **602,14 PLN** (=264,88 PLN + 337,26 PLN).

2.1.6. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” [73] na podstawie których dokonano kalkulacji kosztów świadczeń realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego [55]. W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnią cenę 1 punktu w wysokości 1,54 PLN [32].

Tabela 47. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [73]

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt [PLN]	Szczegóły
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	115,50	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	264,88	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W3
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104	160,16	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W10
5.30.00.0000018	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	219	337,26	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W12

2.1.7. Minimalny i maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego

W tabelach poniżej przedstawiono sposób kalkulacji minimalnego i maksymalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego, które zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 48. Sposób kalkulacji minimalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego

Świadczenia	Liczba na rok			Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt na rok [PLN]		
	1 rok	2 rok	≥3 rok		1 rok	2 rok	≥3 rok
Wizyty + badania	3,25	3,25	2,17	115,50	375,38	375,38	250,25
Echokardiografia	3,25	3,25	2,17	160,16	520,52	520,52	347,01
Szczegółowe badanie okulistyczne	1,00	0,00	0,00	602,14	602,14	0,00	0,00
Ocena okulistyczna	2,25	3,25	2,17	67,76	152,46	220,22	146,81
Rezonans magnetyczny	3,25	3,25	2,17	776,80	2524,59	2524,59	1683,06
Hospitalizacja związana z RMI#	0	0	0	657,07	0,00	0,00	0,00
łącznie średni koszt [PLN]					4 175,09	3 640,71	2 427,14

Tabela 49. Sposób kalkulacji maksymalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego

Świadczenia	Liczba na rok			Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt na rok [PLN]		
	1 rok	2 rok	≥3 rok		1 rok	2 rok	≥3 rok
Wizyty + badania	3,25	3,25	2,17	115,50	375,38	375,38	250,25
Echokardiografia	3,25	3,25	2,17	160,16	520,52	520,52	347,01
Szczegółowe badanie okulistyczne	1,00	0,00	0,00	602,14	602,14	0,00	0,00
Ocena okulistyczna	2,25	3,25	2,17	602,14	1354,82	1956,96	1304,64
Rezonans magnetyczny	3,25	3,25	2,17	1 156,88	3 759,85	3 759,85	2 506,56
Hospitalizacja związana z RMI#	3,25	3,25	2,17	657,07	2 135,48	2 135,48	1 423,66
łącznie średni koszt [PLN]					8 748,18	8 748,18	5 832,12

2.1.8. Wyceny punktowe

W obliczeniach kosztów jednostkowych rezonansu magnetycznego, porad ambulatoryjnych i badań wykonywanych w ramach tych porad, echokardiografii, a także świadczeń związanych z programem lekowym oraz hospitalizacji przyjęto średnie ceny 1 punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ [32] (analizowano ceny kontraktów na rok 2023 w województwie małopolskim). Zestawienie wycen punktowych przedstawiono w tabeli:

Tabela 50. Wyceny punktowe przyjęte w analizie

Kategoria kosztów	Kod i nazwa produktu kontraktowanego	Cena produktu [PLN]
Rezonans magnetyczny	02.7250.072.02 - BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (RM)	1,34
Wizyty i badania diagnostyczne i kontrolne, echokardiografia	02.9001.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE PEDIATRII	1,54
Badanie okulistyczne	02.1601.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OKULISTYKI DLA DZIECI	1,54
Świadczenia związane z wnioskowanym programem lekowym	03.0000.389.02 - PROGRAM LEKOWY - LECZENIE EWEROLIMUSEM CHORYCH NA STWARDNIENIE GUZOWATE Z NIEKWALIFIKUJĄCYMI SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO GUZAMI PODWYŚCIOŁKOWYMI OLBRYZMIOKOMÓRKOWYMI (SEGA)	1,35
Hospitalizacja (JGP)	03.4401.030.02 - PEDIATRIA - HOSPITALIZACJA	1,59

2.2. Leczenie przeciwbólowe w badaniu SPRINT

W tabeli poniżej przedstawiono częstość stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN na podstawie badania SPRINT, faza II, podgrupa 1 [6].

Tabela 51. Częstość stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN [6]

Substancja czynna	Liczba pacjentów (N=50)	%
Paracetamol	■	■
Ibuprofen	■	■
Gabapentyna	■	■
Oksykodon	■	■
Diazepam	■	■
Pregabalina	■	■
Lidokaina	■	■
Lidokaina/prilocaine	■	■
Naprosken	■	■
Fentanyl	■	■
Hydromorfina	■	■
Morfina	■	■
Celecoxib	■	■
Ketamina	■	■
Metadon	■	■
Tramadol	■	■
Amitryptylina	■	■
łącznie	■	■
łącznie 5 najczęściej stosowanych substancji (paracetamol, ibuprofen, gabapentyna, oksykodon, diazepam)	■	■
Dopełnienie		■

2.3. Charakterystyka produktów stosowanych w leczeniu bólu

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę leków przeciwbólowych uwzględnionych w kalkulacji kosztów leczenia bólu.

Tabela 52. Charakterystyka refundowanych leków przeciwbólowych stanowiących podstawę w danej grupie limitowej [51]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka, op.	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	NFZ [PLN]	NFZ/ mg [PLN]	NFZ/ DDD [PLN]	Współna /DDD [PLN]	NFZ/rok [PLN]	Współna /rok [PLN]
Ibuprofen*	Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg, 60 szt.	141.1	7,02	7,37	8,79	4,87	ryczałt	7,12	1,67	0,00014	0,17	0,88	61,00	321,05
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg, 100 szt.	165.0	38,88	40,82	49,4	49,4	ryczałt	3,2	46,2	0,00154	2,77	2,96	1 012,47	1 082,60
Oksykodon	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg, 60 szt.	150.1	61,86	64,95	75,95	75,95	ryczałt	3,2	72,75	0,06063	4,55	4,75	1 660,75	1 733,80

*Jedyny lek zawierający substancję czynną ibuprofen znajdujący się w wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 141.1; DDD – dzienna dawka dobową leku ustaloną przez WHO [67]

Tabela 53. Charakterystyka nier refundowanych leków przeciwbólowych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [43]

Nazwa handlowa	Postać, dawka, opakowanie	Cena [PLN]	Koszt/1 mg [PLN]	Koszt/DDD [PLN]	Koszt/rok [PLN]
Diazepam (doustnie)					
Neorellium	tabletki powlekane; 5 mg; 20 tabl.	10,81	0,11	1,08	394,84
Relanium	tabletki; 2 mg; 20 tabl.	14,64	0,37	3,66	1 336,82
Relanium	tabletki; 5 mg; 20 tabl.	18,32	0,18	1,83	669,14

Nazwa handlowa	Postać, dawka, opakowanie	Cena [PLN]	Koszt/1 mg [PLN]	Koszt/DDD [PLN]	Koszt/rok [PLN]
Paracetamol (500 mg doustnie)					
Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	12,1	0,0002	0,73	265,17
Megapar	tabletki musujące; 500 mg; 12 tabl.	1,76	0,0003	0,88	321,42
Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	7,89	0,0003	0,95	345,82
Paracetamol Aurovitas	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	1,81	0,0004	1,09	396,66
Megapar	tabletki musujące; 500 mg; 20 tabl.	3,99	0,0004	1,20	437,20
Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	3,99	0,0004	1,20	437,20
Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	3,99	0,0004	1,20	437,20
Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	9,98	0,0004	1,20	437,42
Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	4,39	0,0004	1,32	481,03
Laboratoria Polfałódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	11	0,0004	1,32	482,13
Acenol forte	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	4,51	0,0005	1,35	494,18
Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 24 tabl.	5,66	0,0005	1,42	516,83
Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 60 tabl.	14,99	0,0005	1,50	547,51
Panaprex	tabletki powlekane; 500 mg; 50 tabl.	12,8	0,0005	1,54	561,02
Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	5,99	0,0006	1,80	656,35
Laboratoria Polfałódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	6,5	0,0007	1,95	712,24
Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	3,41	0,0007	2,05	747,30
Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 30 tabl.	10,25	0,0007	2,05	748,76
Apap	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	38,75	0,0008	2,33	849,21
Apap	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	22,5	0,0009	2,70	986,18
Laboratoria Polfałódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	4,95	0,0010	2,97	1084,79
Panaprex	tabletki powlekane; 500 mg; 12 tabl.	6,2	0,0010	3,10	1132,28
Panadol Sprint	tabletki powlekane; 500 mg; 12 tabl.	6,53	0,0011	3,27	1192,54
Apap	tabletki; 500 mg; 24 tabl.	13,5	0,0011	3,38	1232,72

Produkt leczniczy Koselugo® (selumetyl) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza ekonomiczna



Nazwa handlowa	Postać, dawka, opakowanie	Cena [PLN]	Koszt/1 mg [PLN]	Koszt/DDD [PLN]	Koszt/rok [PLN]
Apap	tabletki; 500 mg; 12 tabl.	8,95	0,0015	4,48	1634,49
Apap	tabletki; 500 mg; 6 tabl.	5,99	0,0020	5,99	2187,85
Efferalgan	tabletki musujące; 500 mg; 16 tabl.	16,5	0,0021	6,19	2259,98
APAP caps	kapsułki miękkie; 500 mg; 10 kaps.	11,95	0,0024	7,17	2618,84

DDD – dzienna dawka dobową leku ustalona przez WHO [67]

2.4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Koselugo®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Koselugo® skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)
- Embase,
- Rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov; clinicaltrialsregister.eu.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.4.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania selumetynibu w leczeniu neurofibromatozy typu 1.

2.4.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania selumetynibu w leczeniu chorych na neurofibromatozę typu 1.

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	selumetinib.af.	491
2.	Koselugo.af.	3
3.	(AZD6244 or AZD-6244 or ARRY 142886 or ARRY142886 or ARRY-142886).af	583
4.	#1 OR #2 OR #3	798
5.	Neurofibromatosis 1/	10538
6.	(neurofibromatosis 1 or neurofibromatosis I or neurofibromatosis type 1 or neurofibromatosis type I or type 1 neurofibromatosis or type I neurofibromatosis).af.	13885
7.	(NF1 or NFI or NF-1 or NF-I).af.	10436

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	(von Recklinghausen Disease or von Recklinghausen's Disease or von Recklinghausens Disease or Peripheral Neurofibromatosis or Peripheral Neurofibromatoses or Molluscum Fibrosum or Watson Syndrome).af	1788
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	19178
10.	#4 AND #9	76

Data ostatniego wyszukiwania: 06.10.2022 r.

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (badania pierwotne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	selumetinib.af.	155
2.	Koselugo.af.	0
3.	(AZD6244 or AZD-6244 or ARRY 142886 or ARRY142886 or ARRY-142886).af	108
4.	#1 OR #2 OR #3	186
5.	Neurofibromatosis 1/	66
6.	(neurofibromatosis 1 or neurofibromatosis I or neurofibromatosis type 1 or neurofibromatosis type I or type 1 neurofibromatosis or type I neurofibromatosis).af.	155
7.	(NF1 or NFI or NF-1 or NF-I).af.	324
8.	(von Recklinghausen Disease or von Recklinghausen's Disease or von Recklinghausens Disease or Peripheral Neurofibromatosis or Peripheral Neurofibromatoses or Molluscum Fibrosum or Watson Syndrome).af	3
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	364
10.	#4 AND #9	13

Data ostatniego wyszukiwania: 06.10.2022 r.

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews* (badania wtórne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	selumetinib.af.	2
2.	Koselugo.af.	0
3.	(AZD6244 or AZD-6244 or ARRY 142886 or ARRY142886 or ARRY-142886).af	1
4.	#1 OR #2 OR #3	2
5.	(neurofibromatosis 1 or neurofibromatosis I or neurofibromatosis type 1 or neurofibromatosis type I or type 1 neurofibromatosis or type I neurofibromatosis).af.	7
6.	(NF1 or NFI or NF-1 or NF-I).af.	14
7.	(von Recklinghausen Disease or von Recklinghausen's Disease or von Recklinghausens Disease or Peripheral Neurofibromatosis or Peripheral Neurofibromatoses or Molluscum Fibrosum or Watson Syndrome).af	1
8.	#5 OR #6 OR #7	20
9.	#4 AND #8	0

Data ostatniego wyszukiwania: 06.10.2022 r.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	selumetinib/	3331
2.	selumetinib.af.	3408
3.	Koselugo.af.	18
4.	(AZD6244 or AZD-6244 or ARRY 142886 or ARRY142886 or ARRY-142886).af	1814
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3793
6.	neurofibromatosis type 1/	4941
7.	(neurofibromatosis 1 or neurofibromatosis I or neurofibromatosis type 1 or neurofibromatosis type I or type 1 neurofibromatosis or type I neurofibromatosis).af.	11889
8.	(NF1 or NFI or NF-1 or NF-I).af.	15195
9.	(von Recklinghausen Disease or von Recklinghausen's Disease or von Recklinghausens Disease or Peripheral Neurofibromatosis or Peripheral Neurofibromatoses or Molluscum Fibrosum or Watson Syndrome).af	2079
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	21536
11.	#5 AND #10	254

Data ostatniego wyszukiwania: 06.10.2022 r.

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

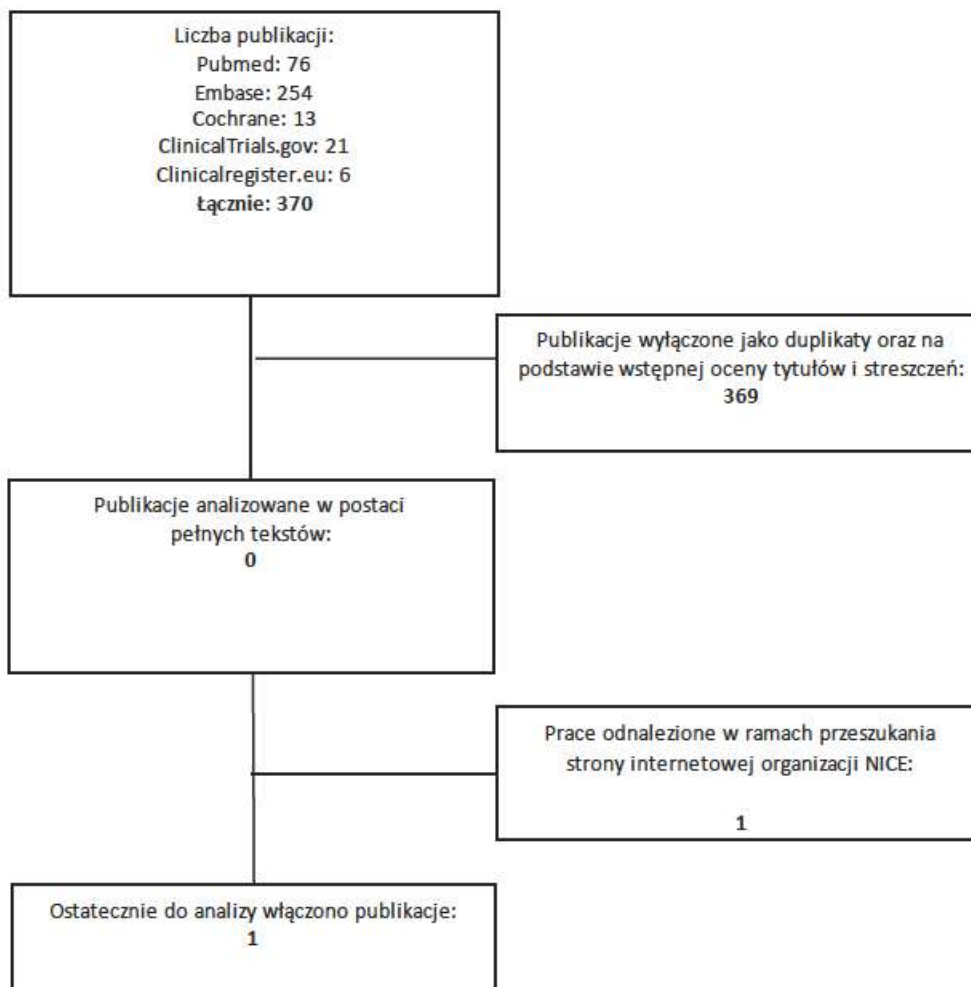
Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	(Neurofibromatosis OR NF1) AND (Koselugo OR selumetinib OR AZD6244 OR ARR-142886)	21
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		6

Data ostatniego wyszukiwania: 12.10.2022 r.

2.4.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia neurofibromatozy typu 1 z zastosowaniem selumetylibu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne



2.4.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 59. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka i źródła danych	Wyniki
NICE 2022 [48]	Oszacowanie efektywności kosztowej selumetynibu w Anglii z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów	Populacja: objawowe, nieoperacyjne nerwiakowłókniaki spłotowate u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 Interwencja: selumetynib Komparator: <i>best supportive care</i> , BSC Perspektywa: płatnika publicznego oraz społeczna Źródła danych: badanie kliniczne SPRINT	Analiza podstawowa: ICER uzyskany po implementacji uwag ERG / NICE = 78 696 GBP/QALY (uwzględnia instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez Wnioskodawcę) Wartości ICER nie przekraczają przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 tys. GBP/QALY.

2.5. Przegląd systematyczny użyteczności

2.5.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 – zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z NF1 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *Cochrane* oraz *CRD*. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziału od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w niniejszym rozdziale.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 60. Strategia wyszukiwania PubMed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 11.10.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Neurofibromatosis 1"[Mesh]	11 422
2	"neurofibromatosis 1" OR "neurofibromatosis I " OR "neurofibromatosis type 1" OR "neurofibromatosis type I" OR "type 1 neurofibromatosis" OR "type I neurofibromatosis"	13 887
3	NF1 OR NFI OR NF-1 OR NF-I	10 601
4	"von Recklinghausen Disease" OR "von Recklinghausen's Disease" OR "von Recklinghausens Disease" OR "Peripheral Neurofibromatosis" OR "Peripheral Neurofibromatoses" OR "Molluscum Fibrosum" OR "Watson Syndrome"	12 186
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19 475
6	((utilit*[tiab] OR disutilit* [tiab] OR "health-related quality of life"[tiab] OR "HRQL"[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR	15 468

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	
7	#5 AND #6	10

Tabela 61. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 11.10.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Neurofibromatosis 1"	79
2	"neurofibromatosis 1" OR "neurofibromatosis I" OR "neurofibromatosis type 1" OR "neurofibromatosis type I" OR "type 1 neurofibromatosis" OR "type I neurofibromatosis"	139
3	NF1 OR NFI OR NF-1 OR NF-I	292
4	"von Recklinghausen Disease" OR "von Recklinghausen's Disease" OR "von Recklinghausens Disease" OR "Peripheral Neurofibromatosis" OR "Peripheral Neurofibromatoses" OR "Molluscum Fibrosum" OR "Watson Syndrome"	4
	#1 OR #2 OR #3 OR #4	328
5	((utilit* OR disutilit* OR "health-related quality of life" OR "HRQL") AND ("quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "EQ-5D" OR "eq5d" OR "eq 5d"))	35416
	#5 AND #6	14

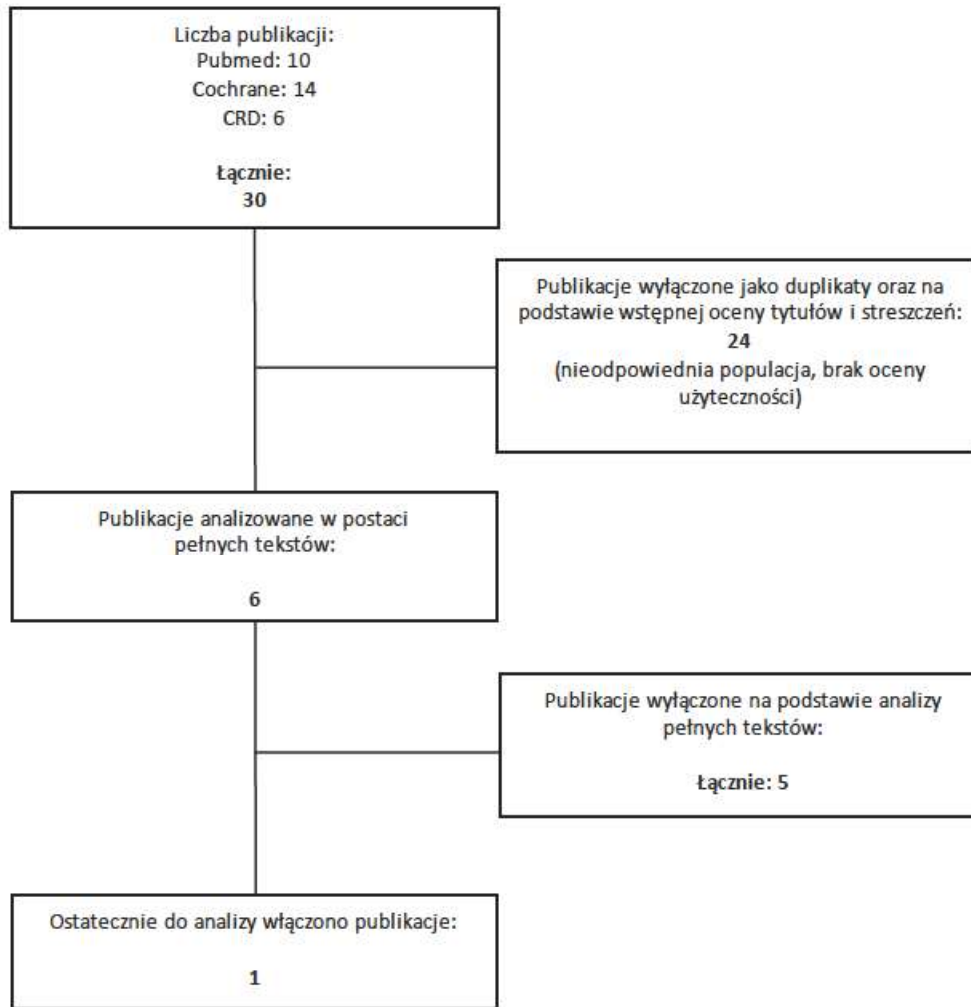
Tabela 62. Strategia wyszukiwania CRD (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 11.10.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Neurofibromatosis 1"	2
2	"neurofibromatosis 1" OR "neurofibromatosis I" OR "neurofibromatosis type 1" OR "neurofibromatosis type I" OR "type 1 neurofibromatosis" OR "type I neurofibromatosis"	6
3	NF1 OR NFI OR NF-1 OR NF-I	5
4	"von Recklinghausen Disease" OR "von Recklinghausen's Disease" OR "von Recklinghausens Disease" OR "Peripheral Neurofibromatosis" OR "Peripheral Neurofibromatoses" OR "Molluscum Fibrosum" OR "Watson Syndrome"	1
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6
6	((utilit*[tiab] OR disutilit*[tiab] OR "health-related quality of life"[tiab] OR "HRQL"[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	344
7	#5 AND #6	6

2.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności



2.5.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 63. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności [średnia (SD)]
Yoshida 2022 [71]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z NF1 w populacji Japonii	73 dorosłych pacjentów z NF1 76 zdrowych ochotników	Kwestionariusz EQ-5D-5L: Pacjenci z NF1: 0.738 (± 0.137) Zdrowi ochotnicy: 0.951 (± 0.097) EuroQol-VAS score: Pacjenci z NF1: 69.93 ± 19.14 Zdrowi ochotnicy: 87.96 ± 9.261 Różnice pomiędzy obiema grupami były istotne statystycznie (p<0,0001) dla obu narzędzi

2.6. Analiza praktyki decyzyjnej - leki sierorce

Tabela 6.4. Analiza praktyki decyzyjnej - przykłady leków sierocych, które w latach 2015-2021 otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo ICUR przekraczającego próg opłacalności, o którym mowa w ustawie refundacyjnej [57]

Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa / Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
293/2019	Nexavar sorafenib	Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)	01-07-21	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne rozwiązanie włączenia mechanizmu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych 	<ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 351 946 PLN/QALY Z RSS: zaciernione
191/2017	Spinraza nusinersen	Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0)	01-01-19	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, wyłącznie w sytuacji pogłębienia przedstawiłonej propozycji lub wprowadzenia dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka, które realnie wpłyną na cenę leku 	<p>SMA typ I:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: Z 130 341 PLN/QALY (per spektywa NFZ) Z 130 065 PLN/QALY (per spektywa NFZ + pacjent) Z 1 156 620 PLN/QALY (per spektywa społeczeństwa) Z RSS: zaciernione <p>SMA typ II:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: Z 6 971 998 PLN/QALY (per spektywa NFZ) Z 6 953 257 PLN/QALY (per spektywa NFZ + pacjent) Z 4 627 322 PLN/QALY (per spektywa społeczeństwa) Z RSS: zaciernione <p>SMA typ III</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS:

Zlecenie MZ	Oceńniany lek		Wniosekowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
131/2017	Venclyxtd	venetoclax	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wewnątrzkomórkowej	01-01-19	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka, a by w większym stopniu wnioskodawca odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją refundacyjną 	<ul style="list-style-type: none"> 8 882 619 PLN/QALY (per spektywa NFZ) 8 872 654 PLN/QALY (per spektywa NFZ + pacjent) 14 111 012 PLN/QALY (per spektywa społeczeństwa) Z RSS: zaczernione
90/2017	Signifor	pasireotide	Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10: E22.0)	01-05-18	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne pogłębienie RSS z uwagi na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, niepełność wynikającą z oszacowań populacji oraz istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami 	<ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 3,17 mln PLN/QALY (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) Z RSS: zaczernione <p>W załączniku do niniejszej analizy podstawa wojewódzkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 3,23 mln PLN/QALY (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) Z RSS: zaczernione
38/2017	Imnovid	pomalidomide	Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)	01-11-18	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Prezes AOTMIT uznał za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę RSS, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem 	<p>Pomalidomid/deksametazon vs deksametazon:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 340 180 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Z RSS: zaczerniono

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wniosekowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
191/2016	Blinicyto	blinatumomab	Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10: C91.0)	01-07-19	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Oszacowany ICUR ponad 3 krotnie przewyższał ustalony próg efektywności kosztowej Dodatkowo, skrócenie horyzontu do 10 lat, prowadziło do ponad dwukrotnego wzrostu wartości ICUR Prezes AOTMIT uznał za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, który sprawi, że płatnik będzie płacił za leczenie tych pacjentów, u których blinatumomab okazał się skuteczny <p>Blinatumomab vs leczenie standardowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 417 486,35 PLN/QALY Z RSS: zaczerplone 	
183/2016	Solliris	eculizumab	Leczenie atypowego zespołu hemoltyczno-mocznikowego (aHUS) (ICD-10: D59.3)	01-01-18	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> „Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują zastosowanie eculizumabu jako leczenia z wyboru pacjentów z aHUS. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę wyżej omówionych mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Solliris” <p>Ekulizumab vs BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 639 754 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 2 639 962 PLN/QALY (perspektywa wspólna) 	
182/2016	Solliris	eculizumab	Leczenie nocnej nadciśnieniowej hemoglobinurii (ICD-10: D59.5)	01-01-18	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Ekulizumab vs BSC: 2 852 849 PLN/QALY (perspektywa płatnika) 	

Zlecenie MZ	Oceńmy lek		Wniosekowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
144/2016	Diacomit	stripentol	W skojarzeniu z klobazamem i walproinami w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami tonicznymi klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinami	01-11-16	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazywała na efektywność kosztową stosowania terapii STP+VPA+CLB względem VPA+CLB (ICUR ok. 111 tys. zł/QALY), chociaż obliczenia Agencji wskazywały na możliwe przekroczenie progu opłacalności kosztowej dla tego porównania (ICUR ok. 141 tys. zł/QALY). Jednocześnie oceniana interwencja nie była efektywna kosztowo względem TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB. 	<p>VPA+CLB:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 111 167 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 110 975 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>TPM + VPA+CLB</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 139 661 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 139 545 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>LEV+VPA+CLB</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 143 396 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 143 188 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
134/2016	Iclusig	ponatinib	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1) ponatylnym	01-09-20	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykazał efektywność kosztową wnioskowanej technologii w populacji chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji oraz w fazie kryzy blastycznej. Natomiast w przypadku populacji pacjentów w fazie przewlekłej nie wykazano efektywności kosztowej, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka Prezes AOTMIT uznał za niezbędne zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. niuzyskania remisji po leczeniu ponatylnym 	<p>Model 1 (CP):</p> <p>BSC/hydroksymocznik</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 176 915 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 176 915 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>AlloSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 257 045 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 256 964 (perspektywa NFZ + pacjent) <p>Model 2 (AP):</p> <p>BSC/hydroksymocznik</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 73 157 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 73 186 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>Model 3 (BP):</p>

Zlecenie MZ	Oceńniany lek		Wniosekowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja czynna					
1.14a/2015	Adcetris	brentuximab vedotin	<p>W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniąkiem złośliwym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia 	01-05-16	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> „Wprowadzić technologię przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka staje się efektywna kosztowo, to jednak niepewny wynik kliniczny wynikający ze stosowania brentuksymabu vedotinu w tym wskazaniu wpływa na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej, które w tym wypadku nie powinny stanowić podstawy dla wydania pozytywniej decyzji refundacyjnej.” 	<p>BSC/ hydroksymocznik</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 108 026 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 108 070 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>BV vs CHEM +/- RT +/- allo-SCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 199 566 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) Z RSS: 121 299 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) Bez RSS: 199 386 PLN/QALY (perspektywa wspólna) Z RSS: 121 119 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>BV vs BEN +/- RT +/- allo-SCT, perspektywa płatnika publicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 174 452 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) Z RSS: 113 655 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) Bez RSS: 174 179 PLN/QALY (perspektywa wspólna) Z RSS: 113 382 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
105/2015	Orfadin	nitisinone	<p>Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) (ICD-10: E70.2) (CHPL: Leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny)</p>	01-11-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> „Ocena ekonomiczna wskazuje na przekroczenie progu opłacalności, a analiza wpływu na budżet wskazuje oszczędności przy założeniu finansowania terapii jedynie pacjentów a aktualnie leczonych nityzynomem sprawozdaniem w procedurze importu docelowego” 	<p>Orfadin vs Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 187 443 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 187 472 PLN/QALY (perspektywa wspólna)

Zlecenie MZ	Oceńniany lek		Wniosekowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AO/TMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja czynna					
8/2015	Revlimid	lenalidomide	Leczenie pacjentów z a niepełną zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim –1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe	01-01-17	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Zauważono, że wskaźnik kosztów–efektywności dla ocenianej terapii wielkrotnie przekraczał próg opłacalności, co sprawa wiało, że proponowane warunki cenowe nie były akceptowalne nawet przy proponowanym instrumencie dzielenia ryzyka Prezes Agencji z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ściślego monitorowania liczebności populacji docelowej, celem utrzymania kontroli nad liczebnością populacji i całkowitymi wydatkami na leczenie w programie lekowym 	<p>LEN vs BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 396 130 PLN/QALYG (perspektywa płatnika) Bez RSS: 374 453 PLN/QALYG (perspektywa wspólna) Z RSS: zaccerniono <p>Obliczenia własne Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 520 622 PLN/QALYG (perspektywa płatnika) 498 944 PLN/QALYG (perspektywa wspólna)
238/2014	Adempas	riociguat	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III)	01-09-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia nie była efektywna kosztowo, a dodatkowo pozytywna decyzja refundacyjna wiązałaby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego Prezes AO/TMIT, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał finansowanie wnioskowanej technologii za możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii, na przykład poprzez wprowadzenie RSS 	<p>Riociguat vs. terapia standardowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 377 497,59 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 377 591,58 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>Obliczenia własne Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 388 151,50 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 388 245,35 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent)

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wniosekowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja czynna					
198/2014	Sprycel	dasatinib	Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nieterapii wcześniejszej terapii	01-01-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Proponowany instrument ryzyka był niewystarczający. Przeprowadzona dodatkowa analiza Agencji wskazywała na nieefektywność kosztową rozpatrywanej technologii przy alternatywnej metodzie rozliczenia komparatora (1 cyklu chemioterapii FLAM) 	<p>DAZ_PL vs FLAM, perspektywa NFZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICER bez RSS: 98 598,63 PLN/LYG, wyniki z RSS zacczernione ICUR bez RSS: 114 935,90 PLN/QALY, wyniki z RSS zacczernione <p>Obliczenia Agencji - DAZ_PL vs FLAM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICER bez RSS: 143 953,25 PLN/LYG, wyniki z RSS zacczernione ICUR bez RSS: 167 805,54 PLN/QALY, wyniki z RSS zacczernione
191/2014	Atrialnce	nelarabine	Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T- komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T- komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczerpu macierzystych komórek krwiotwórczych	01-01-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie nelarabiny (po uwzględnieniu proponowanego RSS) było efektywne kosztowo w populacji pediatrycznej, na tle kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w populacji dorosłych przekraczał próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo Proponowany instrument ryzyka był niezadowalający. Prezes AOTMIT uznał za wskazane przedstawienie przez wnioskodawcę korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka niż zaproponowany we wniosku 	<p>NEL vs FLAM - populacja dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 311 595,99 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 311 627,95 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>NEL vs CF/LCFM/EPS - populacja dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: -1 304 899,37 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: -1 304 893,71 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>Wartość z RSS zacczernlona</p>

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: Growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol.* 2020.
3. AstraZeneca Data on File. 90-Day Safety Update. Selumetinib for the treatment of paediatric patients aged 3 years and above, with neurofibromatosis type 1 (NF1) and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN). 2019.
4. AstraZeneca Data on File. DOF GB-30488 August 2021.
5. AstraZeneca Data on File. SPRINT Clinical Study Report: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum I). Long Term Efficacy and Safety Update (DCO 31st March 2021). 2022.
6. AstraZeneca Data on File. SPRINT Clinical Study Report: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum I). 2019.
7. AstraZeneca Data on File. SPRINT Phase II Stratum I Individual Patient Reviews. 2019.
8. AstraZeneca Data on File. SPRINT Protocol: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hyd Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibroma. 2015.
9. AstraZeneca. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1): Clinical Study Report. 2019.
10. Attema A, Brouwer W, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics* (2018) 36:745–758.
11. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology.* 2017;124(1):123-32.
12. Büyükkaramikli N, Rutten-van Mölken M, Severens J, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics* (2019) 37:1391–1408.
13. Canavese F, Krajbich JI. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of pediatric orthopedics.* 2011;31(3):303-11.
14. Charakterystyka produktu leczniczego, Koselugo 10 mg kapsułki twarde. Koselugo 25 mg kapsułki twarde.
15. Choroby rzadkie - kiedy realne zmiany dla pacjentów? *Polityka Zdrowotna*, 21.05.2021 <https://politykazdrowotna.com/artukul/choroby-rzadkie-kiedy-realne-zmiany-dla-pacjentow/826578>
16. Choroby rzadkie w Polsce. Stan obecny i perspektywy. Uczelnia Łazarskiego. Warszawa, styczeń 2016
17. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *American journal of medical genetics.* 1999;87(4):317-23.
18. Cost-effectiveness of selumetinib for use in paediatric Neurofibromatosis type 1 (NF1) patients with symptomatic, inoperable Plexiform neurofibromatosis (PN). Version 3.08. 17th Oct2022.
19. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology.* 2007;68(9):643-7.
20. Dostęp do leczenia przyczynowego chorób rzadkich – wyrównanie szans a nie przywilej. Warszawa, MAHTA, 11.06.2019
21. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:18.

22. EMA/CHMP/549867/2021: Assessment report – Koselugo (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [data dostępu: 17.10.2022 r.]
23. Ferner RE, Thomas M, Mercer G, Williams V, Leschziner GD, Afridi SK, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):34.
24. Georgiev GZ. Body Surface Area Calculator [online]. <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php> [dostęp 17.10.2022]
25. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza gospodarstw domowych na lata 2016 – 2050. Warszawa, czerwiec 2016.
26. Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny. Warszawa 2021.
27. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html>
28. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
29. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486.
30. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology*. 2018;20(12):1643-51.
31. Gross AM, Wolters PL, Dombi E., et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430-42.
32. Informator o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (04.2023.).
33. ██████████ Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2022. Aktualizacja: maj 2023.
34. Konsultacje z ekspertem klinicznym w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Koselugo® (selumety nib), AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., październik 2022.
35. Kuhlthau K, Kahn R, Hill KS, Gnanasekaran S, Ettner SL. The well-being of parental caregivers of children with activity limitations. *Matern Child Health J*. 2008; 14:155–63.
36. Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listernick R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *The Journal of pediatrics*. 2019;206:190-6.
37. Latimer N, NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. June 2011 (last updated March 2013). School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK.
38. Lawrence CY, H.K.; Yang, X.; Kazeem, G.; Barut, V.; Lloyd, A.J.; Lo, S.H.; Patient and caregiver burden in Neurofibromatosis type 1 (NF1) with plexiform neurofibromas (PN). Poster presented at the Children’s Tumor Foundation 2021 Virtual NF Conference.
39. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021.
40. Łanda K., Adamski J. Dlaczego refundacja leku sierociego wymaga szczególnego podejścia? *OncoReview* 2011, Vol.1, Nr 1, 21-28
41. MacKeigan L, Gafni A, O’Brien B. Double discounting of QALYs. *Health Econ*. 12: 165–169 (2003).
42. ██████████ Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Praca niepublikowana, Kraków 2022. Aktualizacja: maj 2023.

43. Medycyna Praktyczna. Indeks Leków: <https://indeks.mp.pl/> [ostatni dostęp: 08.05.2023 r.]
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case> . 2013.
45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD11-Alternatives-to-EQ-5D_final.pdf. 2011.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE DSU Report: Measuring and Valuing Health-Related Quality of Life when Sufficient EQ-5D Data is Not Available. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/DSU-hierarchy-of-evidence-report-310720-Final-for-website.pdf> 2020.
48. National Institute for Health and Care Excellence. Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over. Highly specialised technologies guidance. HST20. 05 May 2022.
49. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Archives of neurology. 1988;45(5):575-8.
50. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Redakcja naukowa: dr n. ekon. M. Gałązka-Sobotka, lek. med. R. Żyśk. IZWOZ Uczelnia Łazarskiego. Warszawa 2016
51. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
52. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/>
53. Plan dla Chorób Rzadkich, Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. (poz. 883). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf>
54. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. J Pediatr. 2012;160(3):461-7.
55. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD10: Q85.0)” (zaakceptowany przez Ministerstwo Zdrowia w marcu 2023).
56. Przyczyny ograniczonej dostępności leków w Polsce. Diagnoza i propozycje rozwiązań. Pod redakcją dr n. ekon. M. Gałązki-Sobotki. IZWOZ Uczelnia Łazarskiego oraz Związek INFARMA. Warszawa 2019
57. Reimbursement and Regulatory Database Poland – Baza Leków Innowacyjnych On-line w oparciu o metodologię PREDECIZER <https://predecizer.pl/web/>
58. Roman Topór-Mądry: Nie tylko efektywność kosztowa się liczy. Medexpress.pl, 17.08.2018 <https://www.medexpress.pl/roman-topor-madry-nie-tylko-efektywnosc-kosztowa-sie-liczy/71352>
59. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. Dz.U. RP Poz. 1185. Warszawa, dnia 3 lipca 2020 r.
60. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
61. Rubin L, Lopez A, Booth J. et al. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. Journal of Medical Economics, 2022; 25:1, 783-791.
62. XXXXXXXXXX Produkt leczniczy Koselugo® (selumetynib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2022. Aktualizacja: maj 2023.
63. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

64. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care*. 1999;37(2):126-39.
65. Viskochil D, Linscott LL. Volumetric MRI in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Comes of Age to Help Determine Initiation and Monitoring of Targeted Therapies for Plexiform Neurofibromas. *Academic radiology*. 2018;25(2):141-3.
66. Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, Plotkin SR. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *Journal of neuro-oncology*. 2015;122(2):219-28.
67. WHO. ATC/DDD Index [https://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
68. Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska
69. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015;167a(9):2103-13.
70. Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sipsma H, Sundaresan S, et al. Burden among caregivers of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) and plexiform neurofibroma (PN) in the United States. Poster presentation at the NF Virtual Conference 2021.
71. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis 1 in Japan: A questionnaire survey using EQ-5D-5L. *J Dermatol*. 2022;00:1–5.
72. Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
73. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
74. Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2023 r zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne wraz z załącznikami.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	19
Tabela 2. Lokalizacje nerwiakowłókniaków spłotowatych w badaniu SPRINT	19
Tabela 3. Parametryczne krzywe PFS: wartości parametrów	19
Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby.....	20
Tabela 5. Parametryczne krzywe TTD: wartości parametrów	21
Tabela 6. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia	21
Tabela 7. Przyczyny przerwania leczenia w badaniu SPRINT [8].....	22
Tabela 8. Standaryzowany wskaźnik śmiertelności pacjentów z neurofibromatozą typu 1	24
Tabela 9: Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SPRINT uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	24
T	26
Tabela 11. Wartości użyteczności w populacji ogólnej	27
Tabela 12. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała [14]	29
Tabela 13 Ekspozycja na leczenie selumety nibem [22].....	30
Tabela 14. Średnia BSA pacjentów z badania SPRINT w podziale na płeć i grupy wiekowe	30
Tabela 15. Parametry regresji liniowej dla BSA.....	31
Tabela 16. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)	31
Tabela 17. Kalkulacja kosztu jednostkowego selumety nibu	32
Tabela 18. Nomogram dawkowania selumety nibu.....	33
Tabela 19. Koszty na pacjenta związane z selumety nibem	33
Tabela 20. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z wydaniem leku	34
Tabela 21. Sposób kalkulacji średniego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego	35
Tabela 22. Szczegółowy wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z ich częstotliwością.....	37
Tabela 23. Badania wykonywane w przypadku wyłączenia pacjenta z programu lekowego	39
Tabela 24. Kalkulacja kosztów badań monitorujących leczenie pacjentów przy wyłączeniu z programu lekowego	39
Tabela 25. Leczenie zdarzeń niepożądanych	40
Tabela 26. Koszty całkowite leków stosowanych w terapii zdarzeń niepożądanych	40
Tabela 27. Koszty hospitalizacji	40
Tabela 28. Koszty porady ambulatoryjnej	40
Tabela 29. Kalkulacja całkowitych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	41
.....	42
.....	42
Tabela 32. Koszty monitorowania BSC	43
Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości	44
Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości	47
Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	49

Tabela 36. Zestawienie kosztów.....	50
Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie selumetynib vs BSC.....	51
Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.....	52
Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	55
Tabela 40. Ocena leków sierocych w UE [20, 50].....	59
Tabela 41. Badania rezonansu magnetycznego (MRI) – wykaz dostępnych świadczeń [73].....	62
Tabela 42. Kalkulacja średniego kosztu badania rezonansu magnetycznego na podstawie SPRINT.....	63
Tabela 43. Kalkulacja średniego hospitalizacji związanej z wykonaniem programu [72].....	63
Tabela 44. Charakterystyka badań laboratoryjnych realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego dla selumetynibu.....	64
Tabela 45. Charakterystyka echokardiografii [73].....	64
Tabela 46. Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach badania okulistycznego [73].....	65
Tabela 47. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [73].....	65
Tabela 48. Sposób kalkulacji minimalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego.....	66
Tabela 49. Sposób kalkulacji maksymalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego.....	66
Tabela 50. Wyceny punktowe przyjęte w analizie.....	67
Tabela 51. Częstość stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z objawami wymi, nieoperacyjnymi NF1 PN [6].....	67
Tabela 52. Charakterystyka refundowanych leków przeciwbólowych stanowiących podstawę w danej grupie limitowej [51].....	68
Tabela 53. Charakterystyka nierefundowanych leków przeciwbólowych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [43].....	68
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Medline</i> (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid.....	71
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (badania pierwotne) przez Ovid.....	72
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (badania wtórne) przez Ovid.....	72
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid.....	73
Tabela 58. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych.....	73
Tabela 59. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu.....	74
Tabela 60. Strategia wyszukiwania PubMed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 11.10.2022 r.).....	75
Tabela 61. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 11.10.2022 r.).....	76
Tabela 62. Strategia wyszukiwania CRD (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 11.10.2022 r.).....	76
Tabela 63. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu.....	77
Tabela 64. Analiza praktyki decyzyjnej - przykłady leków sierocych, które w latach 2015-2021 otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo ICUR przekraczającego próg opłacalności, o którym mowa w ustawie refundacyjnej [57].....	78

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego	15
Rysunek 2. Parametryczne krzywe PFS	20
Rysunek 3. Parametryczne krzywe TTD	22
Rysunek 4. Dopasowanie regresji liniowej do danych źródłowych BSA	31
Rysunek 5. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane	50
Rysunek 6. Zestawienie kosztów: wartości zdyskontowane.....	51
Rysunek 7. Scatter plot.....	55
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności	56
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne.....	74
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności.....	77