

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 wpływu na system ochrony
zdrowia

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

Kraków, październik 2022
Aktualizacja: maj 2023 r.

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO KOSELUGO®	8
1.3. GRUPA LIMITOWA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO KOSELUGO®	9
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	10
1.4.1. Populacja.....	10
1.4.2. Perspektywa.....	11
1.4.3. Horyzont czasowy.....	12
1.4.4. Źródła danych.....	12
1.4.5. Porównywane scenariusze	12
1.4.6. Forma przedstawienia wyników	13
1.4.7. Dyskontowanie.....	13
1.4.8. Współczynnik <i>compliance</i>	13
1.4.9. Kalkulator.....	13
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI.....	14
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację.....	17
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20
1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie.....	20
1.6. UDZIAŁY W RYNKU I ROZKŁAD POPULACJI	20
1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	21
1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	21
1.6.3. Rozkład populacji z uwzględnieniem udziałów w rynku oraz kryteriów programu lekowego.....	22
1.7. KOSZTY I ZUŻYTE ZASOBY.....	23
1.7.1. Dawkowanie selumety nibu	24
1.7.2. Powierzchnia ciała (BSA)	25
1.7.3. Koszty produktu leczniczego Koselugo®	26
1.7.4. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego.....	27
1.7.5. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego	28
1.7.6. Koszty leczenia przeciwbólowego (BSC).....	32
1.7.7. Koszty monitorowania chorych stosujących BSC	33
1.7.8. Zużycie zasobów	34
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	34
1.8.1. Analiza podstawowa	35
1.8.2. Analiza wrażliwości	37
1.8.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego.....	40
1.8.4. Analiza racjonalizacyjna	40
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	40
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	41

1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	42
2. ZAŁĄCZNIKI	44
2.1. WYSZUKIWANIE DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH	44
2.1.1. Neurofibromatoza typu 1 (NF1).....	44
2.1.2. Nerwiakowłókniaki splotowate związane z NF1 (NF1 PN)	44
2.1.3. NF1 PN nieoperacyjny.....	45
2.2. POMOCNICZO – PRZYKŁADY WŁĄCZANIA PACJENTÓW DO PROGRAMÓW LEKOWYCH	45
2.3. POMOCNICZO – ŚWIADCZENIA ZWIĄZANE Z KWALIFIKACJĄ I MONITOROWANIEM DO PROGRAMU LEKOWEGO.....	46
2.3.1. Rezonans magnetyczny.....	46
2.3.2. Badania wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej.....	48
2.3.3. Badania laboratoryjne.....	48
2.3.4. Echokardiografia.....	49
2.3.5. Badanie okulistyczne.....	49
2.3.6. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych	50
2.3.7. Minimalny i maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego.....	50
2.3.8. Wyceny punktowe	51
2.4. LECZENIE PRZECIWBÓLOWE W BADANIU SPRINT, FAZA II, PODGRUPA 1.....	51
2.5. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW STOSOWANYCH W LECZENIU BÓLU	53
3. PIŚMIENNICTWO.....	55
4. SPIS TABEL	57
5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	59

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	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	
DATA AKTUALIZACJI ANALIZY	Maj 2023 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.8.2023.2.AM)	

AUTORZY - Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na budżet Aktualizacja analizy wpływu na budżet
[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na budżet Kontrola poprawności danych i obliczeń Aktualizacja analizy wpływu na budżet
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej mającym doświadczenie w leczeniu NF1 PN w Polsce. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [17]. Nazwisko eksperta do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Wykonawcy. Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Dzienna dawka dobową leku ustalona przez WHO
DGN	Dolna granica normy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Koszt inkrementalny (ang. <i>incremental cost</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
m ²	Metr kwadratowy
mg	Miligram
MW	Minimalne wymagania
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
ND	Brak danych (ang. <i>no data</i>)
NF1	Neurofibromatoza typu 1
NF1 PN	Nerwiakowłókniaki spłotowate związane z neurofibromatozą typu 1
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
msc.	Miesiąc
Op.	Opakowanie
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
PN	Nerwiakowłókniaki spłotowate (ang. <i>plexiform neurofibromas</i>)
TTD	Czas do dyskontynuacji/przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i>)
tyg.	Tydzień
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii selumety nibem (produkt leczniczy Koselugo®, kapsułki twarde, 10 mg i 25 mg), 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), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”. .

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci) dla trzyletniego horyzontu czasowego (okres 07.2023-06.2026). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Pacjent nie ponosi kosztów zakupu leków, ich podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, a także poza nim. Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt leczenia przeciwbólowego (BSC, najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*). Niemniej jednak, z uwagi na przyjęte w analizie założenia, wydatki te są ponoszone przez wszystkich pacjentów niezależnie od zastosowanego leczenia. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ, a wyniki z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

Populację docelową stanowią dzieci i młodzieży w wieku: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż. z powierzchnią ciała $\geq 0,55$ m², u których występuje objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak spłotowaty (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 z potwierdzoną neurofibromatozą typu 1 (rozpoznanie wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88). Szczegółową definicję populacji docelowej przyjęto zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia w marcu 2023 r.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji selumety nibu (Koselugo®, kapsułki twarde, 10 mg i 25 mg) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.
- scenariusza „nowego”, w którym od lipca 2023 r. selumety nib (Koselugo®, kapsułki twarde, 10 mg i 25 mg) uzyskuje refundację w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” w ramach nowej grupy limitowej.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (selumety nib) oraz różnicę kosztów całkowitych dla sytuacji odpowiadających założeniom obu analizowanych scenariuszy (koszt inkrementalny).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy

W przypadku wprowadzenia refundacji selumety nibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych NF1 PN w ramach proponowanego programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet została przygotowana dla 3-letniego horyzontu czasowego, przy czym należy zauważyć, że zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego. Warunki refundacyjne proponowane przez AstraZeneca dotyczyć będą dwóch lat, co z perspektywy NFZ w analizowanym okresie daje łączne wydatki [REDACTED] w przypadku wydania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wnioski końcowe

Selumety nib jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u chorych z NF1. Najnowsze wytyczne NICE z 2022 r. zalecają stosowanie ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów [56].

Substancja czynna leku Koselugo®, selumety nib, blokuje enzymy o nazwie MEK1 i MEK 2 (MEK1/2), które przyczyniają się do pobudzania wzrostu komórek. MEK1/2 wykazuje nadmierną aktywność w NF1, co powoduje niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Blokując te enzymy, lek Koselugo® wspomaga spowolnienie wzrostu komórek nowotworowych.

Obecnie jedynymi dostępnymi, finansowanymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leki przeciwbólowe, które nie wpływają bezpośrednio na samą chorobę, a jedynie na uśmierzanie bólu. W głównym badaniu klinicznym (SPRINT faza II, podgrupa 1) stwierdzono, że lek Koselugo® jest skuteczny w leczeniu nieoperacyjnych, objawowych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci z NF1, poprzez istotne zmniejszenie rozmiaru guzów. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (zdefiniowany jako $\geq 20\%$ zmniejszenie docelowej objętości guza względem wartości wyjściowej) obserwowano u 68% pacjentów (34/50 chorych) leczonych selumety nibem w porównaniu do 0% pacjentów z grupy naturalnej historii choroby (NH). Ponadto, zastosowanie selumety nibu we wnioskowanej populacji pacjentów związane jest ze znacząco wyższym prawdopodobieństwem wystąpieniem 3-letniego przeżycia bez progresji względem NH (84% vs 15%), a także posiada korzystny wpływ na poprawę funkcji motorycznych pacjentów, redukcji odczuwanego bólu, a tym samym poprawę jakości życia. [16]

Wprowadzenie refundacji produktu Koselugo® (kapsułki twarde, 10 mg oraz 25 mg) w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zapewnienia dostępu do jedynego zarejestrowanego leczenia dla pacjentów z NF1 PN i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych.

1. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii selumety nibem:

- produkt leczniczy Koselugo®, kapsułki twarde, 10 mg i 25 mg, 60 kapsulek twardej;

w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w analizowanej populacji to lipiec 2023 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Koselugo®
Nazwa międzynarodowa ¹	Selumety nib
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	<ul style="list-style-type: none">▪ kapsułki twarde, 10 mg▪ kapsułki twarde, 25 mg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	<ul style="list-style-type: none">▪ kapsułki twarde, 10 mg, 60 kapsulek twardej▪ kapsułki twarde, 25 mg, 60 kapsulek twardej
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (≤18) z neurofibromatozą typu 1, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa ³

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

² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [36] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie;

³ Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Koselugo® przedstawiono w rozdziale 1.3

1.3. Grupa limitowa dla produktu leczniczego Koselugo®

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie produktu Koselugo® w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego oraz wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [36]

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
1. Bezpłatnie ✓ Lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo lek stosowany w ramach programu lekowego.	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Warunek spełniony.
2. Ryczałt ✓ Lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni, oraz	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy.
✓ Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (= 2 800 PLN), albo	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy.
✓ Wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy.
3. 50% ✓ Lek, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy.
4. 30% ✓ Lek, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności wymienionych w punktach 1-3.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie, z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego [36].

Zgodnie z art. 15 ust.2 ustawy refundacyjnej [36] „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Dopuszcza się tworzenie (art. 15 ust. 3): 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [36]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej		
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na WLR [26]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na WLR [26]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na WLR [26]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na WLR [26]
Argument za kwalifikacją do oddzielnej grupy limitowej		
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na WLR [26]

Obecnie na wykazie leków refundowanych, brak jest preparatów zawierających selumety nib [26]. Zgodnie z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych (zachowanie jednorodności w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych) preparat Koselugo® (opakowania zawierające kapsułki twarde 10 mg lub 25 mg) w przypadku refundacji zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.

1.4. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [31] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych*) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [2] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wprowadzenia refundacji selumety nibu w analizowanej populacji (dzieci i młodzież z NF1 PN). Dodatkowo w arkuszu kalkulacyjnym przedstawiono ww. wydatki współdzielone przez płatnika publicznego i pacjentów.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel 365*, dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.4.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Koselugo® [6] w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.

Populację docelową stanowią dzieci i młodzieży w wieku: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż. z powierzchnią ciała $\geq 0,55$ m², u których występuje 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 z potwierdzoną neurofibromatozą typu 1 (rozpoznanie wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88).

Szczegółową definicję populacji docelowej przyjęto zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u chorych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia w marcu 2023 r. i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Projekt programu lekowego dla selumetynibu – główne kryteria kwalifikacji

Nazwa programu	Główne kryteria kwalifikacji do programu lekowego
Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)	<p>Do leczenia selumetynibem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż.; 2) powierzchnia ciała $\geq 0,55$ m²; 3) zdolność do polykania całych kapsulek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości; 4) potwierdzone rozpoznanie NF-1 (wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88) 5) objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak spłotowaty (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; 6) 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; dla świadczeniobiorców w wieku >16 lat stan sprawności wg Karnofsky'ego: $\geq 70\%$, dla świadczeniobiorców w wieku ≤ 16 lat stan sprawności wg Lansky'ego $\geq 70\%$; 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 zwłaszcza: 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 nablónka barwnikowego siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelial detachment</i>, RPED) lub centralną surowiczą retinopatię (ang. <i>central serous retinopathy</i>, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia oraz jaskrę (nie wlicza się w to zaburzeń widzenia związanych z powikłaniami rozwoju typowych dla NF1 głązków nerwów wzrokowych lub PN oczodołu); 12) upływanie co najmniej: <ol style="list-style-type: none"> 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 selumetynibu; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

Szczegółowy opis ww. programu lekowego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [33].

Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 1.5.2.

1.4.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci).

Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Pacjent nie ponosi kosztów zakupu leków, ich podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, a także poza nim. Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt leczenia przeciwbólowego (BSC, najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*). Niemniej jednak, z uwagi na przyjęte w analizie założenia, wydatki te są ponoszone przez wszystkich pacjentów niezależnie od zastosowanego leczenia. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ, a wyniki z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych* [31].

1.4.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [2].

Biorąc pod uwagę minimalny czas trwania procesu refundacyjnego dla programów lekowych (266 dni dla roku 2021 [14]) za prawdopodobny termin wprowadzenia refundacji produktu Koselugo® w analizowanej populacji przyjęto lipiec 2023 roku a analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono dla okresu lipiec 2023 r. – czerwiec 2026 r. (trzyletni horyzont czasowy).

W przypadku wprowadzenia leku Koselugo® na WLR w ramach programu lekowego lekarze będą postrzegać selumety nib jako lek „nowej szansy” dla analizowanej populacji docelowej i w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL na terapię tym produktem. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się stwierdzenie, że stan równowagi po wprowadzeniu na WLR ustali się w zakładanym horyzoncie czasowym. Mając na uwadze niewielką liczbę wyspecjalizowanych ośrodków, w których wdrożony został pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami (cztery ośrodki koordynujące: Warszawa x 2, Bydgoszcz, Gdańsk) [30] można wnioskować, że pacjenci będą kwalifikowani do programu lekowego stopniowo. W analizie wpływu na budżet przyjęto, że selumety nib osiągnie docelowy udział w rynku po maksymalnie 3 latach od rozpoczęcia finansowania. Z tego względu 3-letni, szerszy horyzont czasowy wydaje się odpowiedni. Proponowany w analizie przedział czasowy jest zatem wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją selumety nibu.

Analiza wpływu na budżet została przygotowana dla 3-letniego horyzontu czasowego, przy czym należy zauważyć, że zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego. Warunki refundacyjne proponowane przez AstraZeneca dotyczyć będą dwóch lat.

1.4.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- źródła danych populacyjnych: dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na NF1 PN; dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 Q85.0; raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 [1].
- źródła danych kosztowych: dane Wnioskodawcy (cena zbyty netto produktu Koselugo®), obwieszczenie Ministra Zdrowia, taryfikatory NFZ, dane z portalu Medycyna Praktyczna.

Informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia uzupełnienia do minimalnych wymagań (maj 2023 r.). Koszty uwzględnionych w analizie refundowanych produktów leczniczych określono na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia [26].

1.4.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji selumety nibu (Koselugo®) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1.
 - Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókników spłotowatych. Aktualnie w ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów NF1 PN dostępne są leki przeciwbólowe [1].
- scenariusza „nowego”, w którym od lipca 2023 r. selumety nib (Koselugo®, kapsułki twarde, 10 mg i 25 mg) uzyskuje refundację w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [29], w ramach nowej grupy limitowej.

1.4.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza „nowego” i kosztem scenariusza „istniejącego”, tj. koszt inkrementalny (IC, ang. *incremental cost*). W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 1.8.2).

1.4.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [2].

1.4.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 92,4%, uwzględniając czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki selumety nibu w oparciu o dane dotyczące czasu trwania ekspozycji na leczenie selumety nibem z badania SPRINT [8] (szczegóły opisano w rozdziale 1.7.1).

1.4.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu *Microsoft® Office 365*. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.5. Oszacowanie populacji

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia NF1

Neurofibromatoza typu 1 nazywana również nerwiakowłókniakowością typu 1 (NF1, dawniej zwana zespołem von Recklinghausena) jest rzadką chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie dominującą, przy czym ponad połowa to nowe spontaniczne mutacje. NF1 występuje z jednakową częstością u obu płci i u wszystkich ras [32, 5]. Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób [1]. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od **18 do 34 na 100 000 osób** [1, 18, 9, 20].

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości dotyczące chorobowości na NF1.

Tabela 5. Chorobowość na NF1 u dzieci i młodzieży

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Chorobowość	17,6 na 100 000 osób (1 na 5 681)	Irlandia	<16 lat (n=425 250)	1997-2002	McKeever 2008 [20]
	22 na 100 000 osób (1 na 4 560)	Anglia	od urodzenia (ND)	2008	Evans 2010 [9]
	33,4 na 100 000 osób (1 na 2 996)	Niemcy	6 lat (n=152 819)	2000-2001	Lammert 2005 [18]

ND – brak danych (ang. *no data*)

Biorąc pod uwagę zakres 18 do 34 na 100 000 osób średnia częstość występowania NF1 w populacji dzieci i młodzieży wynosi **26 na 100 000 osób**. Zapadalność na NF1 wynosi 1,2 na 100 000 osób [4] (szczegóły przedstawiono w załączniku, rozdział 2.1.1, Tabela 41).

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia NF1 PN

Nerwiakowłókniki spłotowate (PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów z NF1 [1, 27, 7]. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości dotyczące chorobowości na NF1 PN.

Tabela 6. Chorobowość na NF1 PN u dzieci i młodzieży

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Chorobowość	9,3%	Irlandia	<16 lat (n=75)	1997-2002	McKeever 2008 [20]
	10,3%	Australia	<10 lat (ND)	2001-2004	Noble 2007 [25]
	22,9%	Australia	10-20 (ND)	2001-2004	Noble 2007 [25]
	18%*	Holandia	<18 lat (n=150)	1985-1995	Crossen 1998 [7]
	29,6%*	Stany Zjednoczone	<18 lat (n=520)	1997-2007	Prada 2012 [27]
	56,9%	Niemcy	1-17 lat (n=65)	2003-2009	Nguyen 2011 [23]

ND – brak danych (ang. *no data*); * pacjenci z objawowym PN

Badanie Prada 2012 [27] ze względu na metodologię, liczebność próby, wiek populacji jest najbardziej wiarygodnym badaniem określającym częstość występowania NF1 PN na poziomie 29,6% (**~30%**). Zapadalność na NF1 PN wynosi 0,6 na 100 osobolat [7] (szczegóły przedstawiono w załączniku, rozdział 2.1.2, Tabela 42).

Dane epidemiologiczne dotyczące nieoperacyjnych NF1 PN

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia selumety nibem kwalifikować się będą pacjenci z objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłóknikiem spłotowatym (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 [29]. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości dotyczące nieoperacyjnych NF1 PN u dzieci i młodzieży.

Tabela 7. Nieoperacyjny NF1 PN u dzieci i młodzieży

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Nieoperacyjny NF1 PN	37,7% (=1-62,3%)	Stany Zjednoczone	<18 lat (n=520)	1997–2007	Prada 2012 [27]
	43% (=29/68)	Stany Zjednoczone	0 do >25 lat życia (n=68)	ND	Waggoner 2000 [37]
	45% (1-55%)	Australia	<10 lat (ND)	2001–2004	Noble 2007 [25]

ND – brak danych (ang. *no data*)

Badanie Prada 2012 [27] ze względu na metodologię, liczebność próby, wiek populacji jest najbardziej wiarygodnym badaniem określającym częstość nieoperacyjnych NF1 PN na poziomie **37,7%**.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Zarówno w polskiej jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 rozpoznaniem dla nerwiakowłókniakowości typu 1 jest kod Q85.0 Nerwiakowłókniakowość (niezłśliwa), Choroba von Recklinghausena.

Według informacji przedstawionych w raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo® liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłókniakowość niezłśliwa w wieku od 3 do 18 lat włącznie oszacowana na podstawie danych NFZ za okres 2014-2020 wynosi **2 219 chorych** [1]. Odsetek pacjentów z nerwiakowłókniakowością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłókniakowością niezłśliwą wynosi 96% [19], stąd szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1 wynosi **2 130 chorych** (=2 219 x 96%).

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego Koselugo®, selumety nib w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) [6].

Kalkulacji populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana dokonano na podstawie następujących założeń:

- Chorobowość na NF1 wynosi średnio **26 na 100 000** osób (średnia z 18-34 na 100 000 osób).
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z rozpoznanymi/objawowymi PN związanymi z NF1 wynosi **30%** (do kalkulacji wybrano publikację Prada 2012 [27], która ze względu na metodologię, liczebność próby, wiek populacji jest najbardziej wiarygodnym badaniem określającym częstość występowania objawowych NF1 PN);
- Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1 określono na podstawie wspomnianej powyżej publikacji Prada 2012 [27] na poziomie **37,7%**.

Bazując na prognozach ludności GUS na rok 2022 [13] oraz powyższych odsetkach oszacowano liczebność populacji dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat włącznie z objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłóknikiem splotowatym z neurofibromatozą typu 1.

Tabela 8. Prognoza populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na podstawie danych epidemiologicznych

Populacja	Wartość	Sposób kalkulacji	Źródła danych
Liczebność populacji Polski w wieku 3-18 lat	6 144 316	Suma osób w wieku od 3 do 18 lat łącznie dla 2022 roku	GUS [13]
Częstość występowania NF1	0,026%	Średnia na podstawie zidentyfikowanych wartości (18 do 34/100 000 osób)	[1, 18, 9, 20]
Szacowana liczba chorych z NF1	1 567	=6 144 316 x 0,026%	kalkulacja własna
Odsetek pacjentów pediatrycznych z objawowym PN związanym z NF1	30%	~154/520 pacjentów	[1, 27]
Szacowana liczba pacjentów z objawowymi PN związanymi z NF1	470	=1 567 x 30%	kalkulacja własna
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 37,7%	37,7%	=1-62,3%	[1, 27]
Szacowana liczba pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1	177	=470 x 37,7%	kalkulacja własna

Porównując uzyskane wartości z wartościami raportowanymi przez NFZ (wg danych przedstawionych w raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo® [1] liczba pacjentów pediatrycznych z NF1 wynosi 2 130 chorych versus 1 567 (min: 1 081, max: 2 052) na podstawie danych epidemiologicznych), można wnioskować, że wynik jest zaniżony. Z tego względu odstąpiono od wykorzystania danych epidemiologicznych, a oszacowanie populacji pacjentów z NF1 dokonano na podstawie danych rozliczeniowych płatnika NFZ dot. pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 – Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena) za okres 2014-2020 przedstawionych w w/w raporcie [1].

Tabela 9. Prognoza populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na podstawie danych NFZ [1]

Populacja	Wartość	Sposób kalkulacji	Źródła danych
Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat łącznie	2 219	-	[1]
Odsetek pacjentów z NF1 wśród pacjentów z nerwiakowłókniakowatością niezłośliwą	96%	-	[1, 19]
Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1	2 130	=2 219 x 96%	kalkulacja własna
Odsetek pacjentów pediatrycznych z objawowym PN związanym z NF1	30%	~154/520 pacjentów	[1, 27]
Szacowana liczba pacjentów z objawowymi PN związanymi z NF1	639	=2 130 x 30%	kalkulacja własna
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 37,7%	37,7%	=1-62,3%	[1, 27]
Szacowana liczba pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1	241	=639 x 37,7%	kalkulacja własna

Szacowana liczba pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1 w wieku 3 do 18 lat łącznie wynosi **241 chorych**. Powyższe kalkulacje są zbieżne z wartościami przedstawionymi w raporcie AOTMiT [1].

W raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo® [1] liczbę nowych zachorowań z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1 oszacowano na poziomie **8 przypadków rocznie** na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem Q85.0, którym udzielano świadczeń w latach 2014-2020 oraz danych literaturowych określających częstość występowania objawowych, nieoperacyjnych PN u pacjentów z NF1.

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

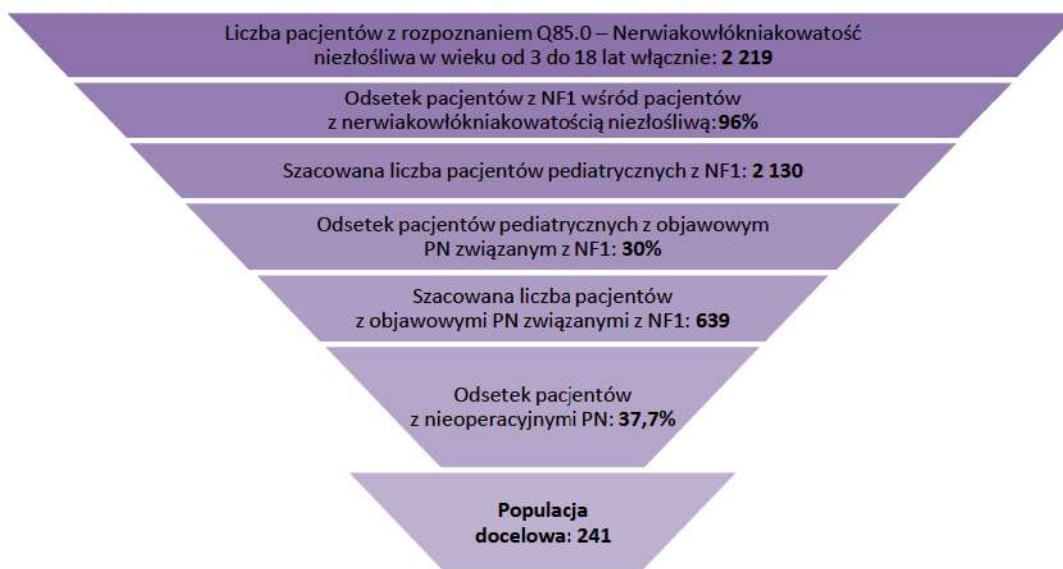
Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla selumetynibu populację docelową stanowią dzieci i młodzieży w wieku: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż. z powierzchnią ciała $\geq 0,55$ m², u których występuje objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak splotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie 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 z potwierdzoną neurofibromatozą typu 1 (rozpoznanie wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88). Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” (szczegóły Tabela 4) i jest zgodna z populacją wyznaczoną w poprzednim rozdziale zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Koselugo® [6].

➤ Populacja docelowa – wariant podstawowy

Wielkość populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 – Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena) oraz odnalezionych danych epidemiologicznych w kilku krokach uwzględniając kolejne kryteria, jakie pacjenci muszą spełnić, aby zakwalifikować się do proponowanego programu lekowego dla selumetynibu.

Na diagramie poniżej przedstawiono sposób oszacowania liczebności populacji docelowej.

Rysunek 1 Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie danych NFZ



Liczbę nowych zachorowań z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1 oszacowano na poziomie **8 przypadków rocznie** na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem Q85.0, którym udzielano świadczeń w latach 2014–2020 oraz danych literaturowych określających częstość występowania objawowych, nieoperacyjnych PN u pacjentów z NF1 [1].

➤ Populacja docelowa – wariant minimalny

Oszacowanie wielkości populacji docelowej dla wariantu minimalnego oparto o następujące dane oraz założenia:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat włącznie: 2 219 (oszacowana na podstawie danych NFZ);
- Odsetek pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłókniakowatością niezłośliwą: 96% [19];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1: 2 130;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z PN związanym z NF1, u których zmiany są objawowe wśród pacjentów z NF1: 18% [7];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi PN związanymi z NF1: 383;
- Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 43% [37];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1: **165**.

➤ Populacja docelowa – wariant maksymalny

Oszacowanie wielkości populacji docelowej dla wariantu maksymalnego oparto o następujące dane oraz założenia:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat włącznie: 2 219 (oszacowana na podstawie danych NFZ);
- Odsetek pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłókniakowatością niezłośliwą: 96% [19];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1: 2 130;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z NF1, u których występują nerwiakowłókniki splotowate (PN): 57% [23];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1 PN: 1 214;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z PN związanym z NF1, u których zmiany są objawowe: 46% [23];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi PN związanymi z NF1: 559;
- Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 45% [25];
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1: **251**.

➤ Populacja docelowa – podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wraz z liczebnością populacji w kolejnych krokach przeprowadzonych oszacowań. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”).

Tabela 10. Kalkulacja populacji docelowej

Odsetek (min-max)	Liczba pacjentów			Komentarz
	podstawowa	min	max	
	Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat włącznie na podstawie danych NFZ [1]			
-	2 219	2 219	2 219	Dane rozliczeniowe płatnika NFZ dot. pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 za okres 2014-2020 [1]

Odsetek (min-max)	Liczba pacjentów			Komentarz
	podstawowa	min	max	
Liczba pacjentów pediatrycznych z NF1				
96% [19]	2 130	2 130	2 130	Na podstawie odsetka pacjentów z nerwiakowłókniakowością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłókniakowością niezłośliwą
Liczba pacjentów pediatrycznych z NF1, których występują nerwiakowłókniki spłotowate (PN)				
57% [23]	-	-	1 214	Parametr wykorzystany do kalkulacji populacji dla scenariusza maksymalnego
Liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi PN związanymi z NF1				
30% [27] (min: 18% [7]; max: 46% [23])	639	383	559	Sc. podstawowy i minimalny na podstawie odsetka z objawowymi NF1 PN
Liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1				
37,7% [27] (min: 43% [37]; max: 45% [25])	241	165	251	Na podstawie odsetka pacjentów z nieoperacyjnymi NF1 PN
Liczba nowych przypadków z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1				
-	8	8	8	Na podstawie danych NFZ [1]

W poniższej tabeli zestawiono wartości średnie, minimalne i maksymalne w zakresie liczebności populacji docelowej.

Tabela 11. Populacja docelowa – analiza podstawowa, scenariusze skrajne

Populacja docelowa	1 rok	2 rok	3 rok
Analiza podstawowa	241	249 (=241+8)	257 (=249+8)
Scenariusz minimalny	165	173 (=165+8)	181 (=173+8)
Scenariusz maksymalny	251	259 (=251+8)	267 (=259+8)

Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci z oszacowanej powyżej populacji docelowej (Tabela 11) będą leczeni w ramach programu lekowego. Na ten sam fakt zwraca uwagę AOTMiT w raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo® [1]. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 roku [30] w Polsce dostępny jest pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. Program ten obejmuje populację szerszą niż wnioskowana i jest prowadzony wyłącznie w czterech ośrodkach koordynujących (Warszawa x 2, Bydgoszcz, Gdańsk). Duża odległość od wyspecjalizowanych ośrodków może stanowić barierę dla części pacjentów z NF1 PN co m.in. może ograniczyć liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie przyjęto, że [REDACTED] z populacji docelowej będzie się kwalifikowało do leczenia selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego. W poniższej tabeli zestawiono wartości średnie, minimalne i maksymalne w zakresie liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego w kolejnych latach (tj. dzieci i młodzieży w wieku: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż. z powierzchnią ciała $\geq 0,55$ m², u których występuje objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak spłotowaty (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 z potwierdzoną neurofibromatozą typu 1).

Tabela 12. Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia selumety nibem – analiza podstawowa, scenariusze skrajne

Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia selumety nibem w ramach proponowanego PL	1 rok	2 rok	3 rok
Analiza podstawowa	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Koselugo® (10 mg i 25 mg kapsułki twarde) nie jest finansowany ze środków publicznych [26], więc można przyjąć, że liczba pacjentów obecnie stosujących wnioskowaną technologię jest równa 0.

Tabela 13. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Interwencja	Liczba pacjentów
Koselugo® (selumety nib), kapsułki twarde, 10 i 25 mg, 60 kaps.	0

1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Koselugo® [6]);
- docelowej, wskazanej we wniosku;
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 14. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów		
	1 rok	2 rok	3 rok
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	241	249	257
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	■	■	■
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	■	■	■
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		

*liczebność populacji uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji (szczegóły kalkulacji znajdują się w rozdziale 1.6.2 oraz w kalkulatorze dołączonym do opracowania)

1.6. Udziały w rynku i rozkład populacji

Selumety nib jest lekiem nowej szansy dla pacjentów w wieku 3 lat i starszych z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN. Aktualnie jedynymi dostępnymi i finansowanymi opcjami leczenia i postępowania u chorych z NF1 PN są leki przeciwbólowe [1].

W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją, wytyczne AOTMiT zalecają wziąć pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. W scenariuszu „istniejącym” powinno się uwzględnić interwencje obecnie stosowane w danej populacji, natomiast scenariusz „nowy” dotyczy rynku po wprowadzeniu technologii (która może być dodana do istniejących lub zastąpić wszystkie lub niektóre z nich) [2].

Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny. Na chwilę obecną (październik 2022), oprócz selumety nibu nie zostały zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1.

1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

W scenariuszu „istniejącym” założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej (Tabela 11) będą stosować najlepszą terapię wspomagającą (BSC), polegającą na podawaniu jedynie leków przeciwbólowych.

Tabela 15. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Leczenie	1 rok (07.2023-06.2024)		2 rok (07.2024-06.2025)		3 rok (07.2025-06.2026)	
	Udział w rynku	Liczba pacjentów	Udział w rynku	Liczba pacjentów	Udział w rynku	Liczba pacjentów
BSC (leczenie przeciwbólowe)	100%	241	100%	249	100%	257
Selumety nib + BSC (leczenie przeciwbólowe)	0%	0	0%	0	0%	0
łącznie	100%	241	100,0%	249	100,0%	257

1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że selumety nib stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej [16]. Biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego. W scenariuszu „nowym” założono, zatem, że wszyscy pacjenci (100%) kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego (Tabela 12) zaczną korzystać z nowej terapii, z tym, że pacjenci będą wchodzić stopniowo do programu lekowego (w podziale na kwartały z uwzględnieniem stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym). Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe (tzn. procedury konkursowe mające na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy oraz liczbę ośrodków realizujących pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami tj. cztery ośrodki w kraju [30]) nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL zostaną włączeni w pierwszym roku refundacji.

Potwierdzeniem takiego założenia jest analiza sytuacji dotyczącej włączania pacjentów w innych programach lekowych w kolejnych latach funkcjonowania programów, z której wynika, że pacjenci wchodzi do programu stopniowo, przy czym najmniejsza liczba chorych jest raportowana w pierwszym roku od utworzenia programu. Przykłady na podstawie, których założono przedstawiono w załączniku (rozdział 2.2).

W tabeli poniżej przedstawiono tempo włączania pacjentów do programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Tabela 16. Tempo włączania pacjentów do proponowanego programu lekowego

Rok refundacji	Przedział czasowy	Tempo włączania pacjentów do programu lekowego	Liczba pacjentów w programie*
1 rok refundacji	07.2023-06.2024		
2 rok refundacji	07.2024-06.2025		
3 rok refundacji	07.2025-06.2026		

Na podstawie powyższych wartości skalkulowano poziom docelowy pacjentów w podziale na kwartały. Pacjenci z populacji docelowej nie kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego () będą stosować BSC (szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania, arkusz „Kalkulacje”).

W tabeli poniżej przedstawiono prognozowane udziały uwzględnionych terapii dla scenariusza „nowego”.

Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Leczenie	1 rok (07.2023-06.2024) *		2 rok (07.2024-06.2025) *		3 rok (07.2025-06.2026) *	
	Udział w rynku	Liczba pacjentów	Udział w rynku	Liczba pacjentów	Udział w rynku	Liczba pacjentów
BSC (leczenie przeciwbólowe)						
Selumety nib + BSC (leczenie przeciwbólowe)						
łącznie						

1.6.3. Rozkład populacji z uwzględnieniem udziałów w rynku oraz kryteriów programu lekowego

W analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2]). Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do programu lub wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Przy tych założeniach oszacowano liczby pacjentów z objawowym, nieoperacyjnym NF1 PN rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnych okresach kwartalnych funkcjonowania tego programu, z uwzględnieniem ich wypadania z powodu przerwania leczenia.

Prawdopodobieństwo przerwania terapii selumety nibem założono na tym samym poziomie jak miało to miejsce w analizie ekonomicznej [35], z tym, że odsetek pacjentów przerywających leczenie został skalkulowany w podziale na kwartały. Odsetek pacjentów, którzy pozostają na leczeniu, zależy od wybranej metody ekstrapolacji. W analizie podstawowej zastosowano model parametryczny Weibulla, oparty na danych z badania SPRINT bazujący na czasie do dyskontynuacji/przerwania leczenia (TTD, ang. *time-to-discontinuation*, szczegóły zostały opisane w analizie ekonomicznej, AE [35]). Rozkład Weibulla zapewnia najbardziej wiarygodne prognozy przerwania leczenia [35].

Tabela 18. Parametry wykorzystane do kalkulacji populacji w kolejnych okresach kwartalnych

Rok	Miesiąc	Przerwanie leczenia (rozkład Weibulla)	Średnia dyskontynuacja/cykl	Przerwanie/cykl	Na leczeniu	Źródła danych
1	0					Na podstawie modelu ekonomicznego dla leku Koselugo® [35], w analizie podstawowej przyjęto prawdopodobieństwo przerwania leczenia
	3					
	6					
	9					
2	12					
	15					

Rok	Miesiąc	Przerwanie leczenia (rozkład Weibulla)	Średnia dyskontynuacja/cykl	Przerwanie/cykl	Na leczeniu	Źródła danych
3	18	■	■	■	■	wykorzystując rozkład Weibulla
	21	■	■	■	■	
	24	■	■	■	■	
	27	■	■	■	■	
	30	■	■	■	■	
	33	■	■	■	■	

Analogicznie jak w AE oraz w zgodzie z zapisami projektu programu lekowego [29] pacjenci kontynuują terapię selumety nibem do czasu przerwania leczenia. Chorzy, którzy przegrali leczenie aktywne stosują wyłącznie leczenie przeciwbólowe (BSC).

W tabelach poniżej przedstawiono przepływ pacjentów w czasie trwania programu lekowego dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” uwzględniający liczebność pacjentów z objawowym nieoperacyjnym NF1 PN rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnym roku funkcjonowania tego programu. Przyjęto, że pacjenci będą wchodzić równomiernie do programu lekowego. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Kalkulacje”).

Tabela 19. Rozkład populacji w PL – scenariusz "istniejący"

Leczenie	1 rok	2 rok	3 rok
BSC (leczenie przeciwbólowe)	241	249	257
Selumety nib + BSC (leczenie przeciwbólowe)	0	0	0

Tabela 20. Rozkład populacji w PL – scenariusz "nowy"

Przedziały czasowe		Scenariusz „nowy”					
		BSC			Selumety nib + BSC		
		nowi pacjenci	kontynuujący	BSC po SEL	nowi pacjenci	kontynuujący	przerywający
1 rok (07.2023-06.2024)	I kwartał	■	■	■	■	■	■
	II kwartał	■	■	■	■	■	■
	III kwartał	■	■	■	■	■	■
	IV kwartał	■	■	■	■	■	■
2 rok (07.2024-06.2025)	I kwartał	■	■	■	■	■	■
	II kwartał	■	■	■	■	■	■
	III kwartał	■	■	■	■	■	■
	IV kwartał	■	■	■	■	■	■
3 rok (07.2025-06.2026)	I kwartał	■	■	■	■	■	■
	II kwartał	■	■	■	■	■	■
	III kwartał	■	■	■	■	■	■
	IV kwartał	■	■	■	■	■	■

1.7. Koszty i zużyte zasoby

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z realizacją programu lekowego:

- koszty wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Koselugo®, selumety nib);
- koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego;
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego;

- koszty leczenia przeciwbólowego (BSC);
- koszty monitorowania chorych stosujących najlepszą terapię wspomagającą (BSC).

Ponieważ w przypadku programów lekowych należy uwzględnić tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2]) w analizie wykorzystano realne zużycie jednostek analizowanych interwencji.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń na rok 2023 w województwie małopolskim (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.3.8).

1.7.1. Dawkowanie selumety nibu

Założenia dotyczące dawkowania selumety nibu przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [29], które odpowiadają również charakterystyce produktu leczniczego Koselugo® [6]. 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 21) [6].

Tabela 21. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała [6]

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 zaleczanych dawek dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m²

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [6] czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia selumety nibem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta. Dane dotyczące czasu trwania ekspozycji z badania SPRINT [8] wskazują, że rzeczywiste dni leczenia wynosiły 825,3 dni w porównaniu z całkowitym czasem trwania leczenia wynoszącym 892,7 dni (Tabela 22). Z powyższych danych wynika, że w czasie trwania badania dostarczona dawka selumety nibu może zostać zmniejszona o około 7,6% rocznie 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 selumety nibu.

Tabela 22 Ekspozycja na badane leczenie SEL (SPRINT faza II, podgrupa 1); DCO: 29.03.2019 r. [8, 16]

Badanie (źródło)	Ekspozycja na badane leczenie	Selumety nib (N=50)	
SPRINT faza II, podgrupa 1 (data on file, EMA 2021)	Całkowity czas trwania leczenia w dniach ^a	Średnia (SD)	892,7 (356,6)
		Mediana (min–max)	██████████
		Całkowite lata leczenia	████
	Rzeczywisty czas trwania leczenia w dniach ^b	Średnia (SD)	825,3 (339,7)
		Mediana (min–max)	██████████
		Całkowite lata leczenia	████

^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

1.7.2. Powierzchnia ciała (BSA)

Kluczowe parametry populacji wykorzystane w modelu do kalkulacji kosztów przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęte założenia są analogiczne jak w analizie ekonomicznej [35].

Tabela 23. Kluczowa charakterystyka modelowanej populacji

Parametr	Wartość	Źródło	Zastosowanie w modelu
Odsetek mężczyzn/kobiet	60/40	SPRINT [12]	Parametry użyte do regresji liniowej do danych BSA
Średni wiek	10,2 ~10	SPRINT [12]	Wymagane do określenia odpowiedniej powierzchni ciała
Średnie BSA, m ²	████	SPRINT [3]	Wymagane do określenia odpowiedniej dawki selumety nibu

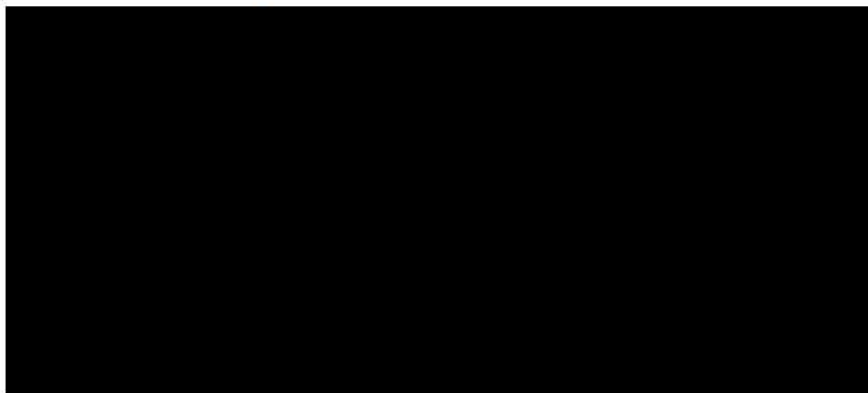
Dla uproszczenia średni wiek jest zaokrąglany do najbliższej liczby całkowitej. Średnia wieku z badania SPRINT wynosząca 10,2 lat jest zaokrąglana w dół do 10 lat.

Selumety nib jest dawkowany w oparciu o BSA. W kalkulatorze uwzględniono możliwość wykorzystania 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* [10]). W analizie podstawowej przyjęto, że BSA pacjentów jest obliczane zgodnie z formułą: *BSA w poprzednim cyklu+parametr „wiek” regresji liniowej* różnica lat pomiędzy cyklem bieżącym i poprzednim*. Kalkulacja BSA oparta wyłącznie na równaniu regresji liniowej (*wiek pacjenta*parametr „wiek” regresji liniowej+parametr „stała” regresji liniowej*) została uwzględniona w analizie wrażliwości. Parametry użyte do regresji liniowej przedstawiono poniżej, a regresję liniową wykreśloną w odniesieniu do danych z badania SPRINT przedstawia Rysunek 2.

Tabela 24. Parametry regresji liniowej BSA

Parametr	Wartość
Wiek	████
Stała	████

Rysunek 2 Dopasowanie regresji liniowej do danych źródłowych BSA



Źródła danych: SPRINT [12], Georgiev 2020 [10]

1.7.3. Koszty produktu leczniczego Koselugo®

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Koselugo® wnioskuję o uzyskanie finansowania selumety nibu w ramach proponowanego programu lekowego od lipca 2023 roku (wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Koselugo® - rozdział 1.2). W sytuacji wprowadzenia refundacji selumety nibu (Koselugo®) w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku. Koszt leczenia selumety nibem wyznaczono w oparciu o dane uzyskane od Wnioskodawcy w zakresie proponowanych cen zbytu netto dla poszczególnych opakowań (10 mg i 25 mg).

Tabela 25. Wnioskowana cena 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 - kwota refundacji/op. [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.	██████	██████	██████	██████	██████	██████

op. – opakowanie

W badaniu SPRINT (Gross 2020 [12]) selumety nib był podawany zgodnie z dawkowaniem opartym na BSA z dawkami zaokrąglonymi do najbliższych 5–10 mg przy użyciu nomogramu dawkowania (Tabela 26). Selumety nib podawany jest w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała (BSA), dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin), do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg [6]. Koszt jednej dawki (Tabela 26) jest obliczany na podstawie liczby kapsułek wymaganych do dostarczenia określonej dawki i odpowiedniego kosztu jednej kapsułki.

Tabela 26. Nomogram dawkowania selumety nibu

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 25

Wykorzystując dane dotyczące kosztu za dawkę przedstawione w powyższej tabeli (Tabela 26), można obliczyć roczny koszt dla pacjentów w zależności od BSA (Tabela 27).

Tabela 27. Koszty na pacjenta związane z selumety nibem

BSA (m ²)	Dose (mg)	Koszt za dawkę [PLN]	Koszt za dzień [PLN]	Koszt/rok [PLN]	Koszt/rok z uwzględnieniem przerwy 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	████	████	████	████

BSA – powierzchnia ciała

W analizie podstawowej pacjenci wchodzą do modelu ze średnim BSA wynoszącym █████, zgodnym z kohortą badania SPRINT (rozdział 1.7.2). Aby zapewnić dokładne oszacowanie dawki selumety nibu wymaganej na jednego pacjenta, założono, że BSA wzrasta rocznie zgodnie z algorytmem regresji liniowej, który szacuje BSA na podstawie podziału na wiek i płeć. Parametry użyte do regresji liniowej przedstawiono w rozdziale 1.7.2 (Tabela 24); wyniki regresji liniowej wykreślone w odniesieniu do danych z badania SPRINT przedstawia Rysunek 2. W przygotowanym kalkulatorze dołączonym do opracowania średniej wartości BSA dla danego roku zostaje przyporządkowany odpowiedni koszt na rok.

1.7.4. 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 [6]. 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 [40].

Tabela 28. 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	[40, 15]

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

1.7.5. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego kwalifikacja i monitorowanie leczenia selumety nibem obejmuje [29]:

- 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 śródgałkowego (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 (Tabela 30) zestawiono pomocniczo wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji, diagnostyce i monitorowaniu leczenia selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z ich częstotliwością w kolejnych latach.

Kalkulację kosztów jednostkowych poszczególnych badań przedstawiono w załączniku (rozdział 2.2). W oparciu o przygotowany wykaz badań oraz ich częstość (Tabela 30), a także oszacowane koszty jednostkowe (rozdział 2.2) skalkulowano średnie koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach.

Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania (arkusz „Koszty”).

Tabela 29. 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 2.3.2), obejmującej wykonanie badań laboratoryjnych (szczegóły rozdział 2.3.3); 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 kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego wynosi w pierwszym roku **6 831,90 PLN**, **6 345,26 PLN** w drugim roku oraz **4 668,22 PLN** w kolejnych latach.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.3.7).

Tabela 30. Pomocniczo – wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia selumetinibem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z ich częstotliwością

Wykaz badań	Kwalifikacja		Liczba /rok przy kwal.		Tak/Nie		Liczba/rok		Liczba/rok		Liczba/rok		Częstotliwość (opis)
	Tak/Nie	(1 rok)	(1 rok)	(1 rok)	Tak/Nie	(1 rok)	(2 rok)	(≥3 rok)	(2 rok)	(≥3 rok)	(≥3 rok)		
1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej	tak	1	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	nie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
6) oznaczenie stężenia kreatyniny	tak	1	nie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
7) oznaczenie stężenia hemoglobiny	tak	1	nie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
8a) ocena koagulogramu	tak	1	nie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
8b) ocena krzepliwości (w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy)	nie	0	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	nie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
10a) 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	1	nie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
10b) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) - echokardiografia	tak	1	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	tak	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	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

Wykaz badań	Kwalifikacja		Liczba /rok przy kwal.)	Monitorowanie			
	Tak/Nie	(1 rok)		Liczba/rok (1 rok)	Liczba/rok (2 rok)	Liczba/rok (≥3 rok)	Częstotliwość (opis)
12a) szczegółowe badanie okulistyczne z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowiczej siatkówkowej, obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły siatkówkowej oraz oceną ciśnienia śródgałkowego (IOP) i wykluczeniem niekontrolowanej jaskry	tak	1	nie	0	0	0	-
12b) ocena okulistyczna	nie	0	tak	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
13) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała	tak	1	tak	2,25	3,25	2,17	
14) ocena ryzyka zadławienia kapsułką i zaburzeń połykania	tak	1	nie	0	0	0	
15) ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej	nie	0	tak	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

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.

1.7.6. Koszty leczenia przeciwbólowego (BSC)

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. Nie ma jednego ustalonego postępowania w leczeniu bólu pacjentów NF1 PN. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwbólowymi w badaniu SPRINT, faza II, podgrupa 1 były:

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe do oszacowania kosztów leczenia przeciwbólowego wybrano 5 najczęściej stosowanych substancji tj. paracetamol, ibuprofen, gabapentynę, oksykodon oraz diazepam. Spośród wymienionych substancji paracetamol oraz diazepam nie są finansowane ze środków publicznych płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (leki są wydawane pełnopłatnie dla pacjentów).

Ceny wymienionych powyżej substancji ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [26] oraz portalu Medycyna Praktyczna [21]. W przypadku leków refundowanych do oszacowania kosztów wybrano preparaty, które stanowią podstawę limitu w danej grupie limitowej (wyjątek stanowi ibuprofen, który jest jedynym lekiem zawierającym ibuprofen znajdującym się na wykazie leków refundowanych). Spośród leków nier refundowanych wybrano produkty najtańsze dla pacjenta. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych produktów zamieszczono w załączniku (rozdział 2.5), a szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania (arkusz „Koszty”).

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację rocznych kosztów leczenia przeciwbólowego.

Tabela 31. Kalkulacja kosztów leczenia przeciwbólowego

Substancja	Udział	Koszt NFZ/rok [PLN]	Koszt wspólna/rok [PLN]	Koszt ważony* NFZ/rok [PLN]	Koszt ważony* wspólna/rok [PLN]
Paracetamol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibuprofen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gabapentyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oksykodon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Diazepam	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
łącznie				[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt uwzględniający dopełnienie do 100% stosowanych „paciento-substancji”				[REDACTED]	[REDACTED]

*koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych; ** koszt łączny został skorygowany udziałem najczęściej stosowanych 5 substancji czynnych w całej grupie stosowanych leków przeciwbólowych tj. [REDACTED] (szczegóły Tabela 54)

Roczne koszty ponoszone z perspektywy NFZ oraz wspólnej na leczenie przeciwbólowe wynoszą odpowiednio

[REDACTED]

W zidentyfikowanym retrospektywnym przeglądzie dotyczącym pacjentów włączonych do badania naturalnego przebiegu choroby z dostępnymi danymi od ≥ 7 lat (Gross 2018 [55]), w okresie obserwacji 67,5% pacjentów z NF1 PN wymagało zwiększenia dawki leków przeciwbólowych. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, że w grupie BSC szacowane koszty leków przeciwbólowych będą zwiększone o [REDACTED] rocznie w stosunku do ramienia selumetynilu.

Tabela 32. Koszty leczenia przeciwbólowego – BSC i selumetynil

Parametr	Koszt NFZ/rok [PLN]	Koszt perspektywa wspólna/rok [PLN]
Leczenie przeciwbólowe w grupie selumetynilu	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie przeciwbólowe w grupie BSA	[REDACTED]	[REDACTED]

1.7.7. Koszty monitorowania chorych stosujących BSC

W analizie uwzględniono koszt monitorowania chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające (BSC) (tj. pacjentów oczekujących na włączenie do PL oraz przerywających leczenie w ramach programu lekowego). Do oszacowania kosztów wybrane zostało świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tabela 50) w ramach, którego mogą zostać rozliczone badania laboratoryjne (co najmniej 3 procedury z listy W1) oraz średnie koszty rezonansu magnetycznego, który jest wykonywany u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN. Przyjęto, że monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się raz na kwartał, a rezonans magnetyczny będzie wykonywany średnio raz w roku.

Tabela 33. Koszt 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)	462,00	[39]
Rezonans magnetyczny	1 156,88	1	1 156,88	Rozdział 2.3.1
łącznie	-	-	1 618,88	Kalkulacja

Roczne koszty z perspektywy płatnika związane z monitorowaniem BSC wynoszą **1 618,88** PLN (koszt kwartalny wynosi 404,72 PLN).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 roku [30] 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 [30].

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 [30]) 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 [30]) 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).

1.7.8. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby zużytych miligramów selumety nibu dla poszczególnych okresów czasowych. Uwzględniając wielkość wydatków ponoszonych na leczenie selumety nibem w porównywanych scenariuszach oraz koszt dawek skalkulowano liczbę wykorzystanych mg.

Tabela 34. Liczba wykorzystanych mg w analizie podstawowej w porównywanych scenariuszach

Przedział czasowy		Koszt za kwartał [PLN]	Koszt za dawkę [PLN]	Wielkość dawki [mg]	Liczba dawek	Liczba wykorzystanych mg	Liczba wykorzystanych mg łącznie
1 rok refundacji	1 kwartał	■	■	■	■	■	■
	2 kwartał	■	■	■	■	■	
	3 kwartał	■	■	■	■	■	
	4 kwartał	■	■	■	■	■	
2 rok refundacji	1 kwartał	■	■	■	■	■	■
	2 kwartał	■	■	■	■	■	
	3 kwartał	■	■	■	■	■	
	4 kwartał	■	■	■	■	■	
3 rok refundacji	1 kwartał	■	■	■	■	■	■
	2 kwartał	■	■	■	■	■	
	3 kwartał	■	■	■	■	■	
	4 kwartał	■	■	■	■	■	

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Poniżej przedstawiono liczbę leczonych pacjentów dla scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

Tabela 35. Liczba pacjentów objętych programem lekowym w porównywanych scenariuszach

Parametr	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy” ^		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Pacjenci włączani do leczenia (rozpoczynający leczenie)						
BSC	241	249	257	■	■	■
Selumety nib + BSC	0	0	0	■	■	■
OGÓŁEM	241	249	257	■	■	■
Pacjenci kontynuujący leczenie						
BSC	241	249	257	■	■	■
Selumety nib + BSC	0	0	0	■	■	■
OGÓŁEM	241	249	257	■	■	■
Pacjenci przerywający leczenie						
BSC	0	0	0	■	■	■
Selumety nib + BSC	0	0	0	■	■	■
OGÓŁEM	0	0	0	■	■	■

1.8.1. Analiza podstawowa

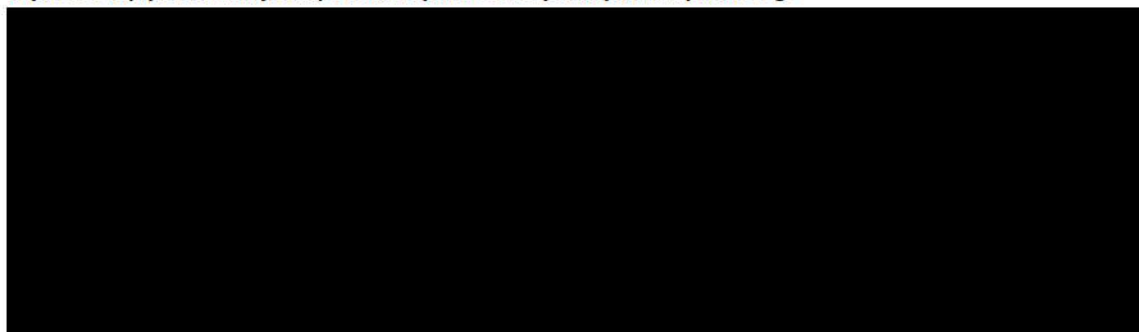
Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

W przypadku wprowadzenia refundacji selumetynibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych NF1 PN w ramach proponowanego programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu

[REDAKOWANE]

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wpływ refundacji terapii selumetynibem na wydatki płatnika publicznego



Poniżej w formie tabelarycznej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty selumetynibu	0	0	0						
Koszty podania/wydania SEL	0	0	0						
Koszty kwalifikacji, diagnostyki, monitorowania SEL	0	0	0						
Koszty BSC (leczenie bólu)	214 639	221 766	228 893						
Koszty BSC (monitorowanie)	390 036	402 987	415 938						
Łącznie	604 675	624 753	644 831						

1.8.2. Analiza wrażliwości

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Minimalną oraz maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Populacja docelowa – scenariusze skrajne

Wariant analizy	Populacja docelowa*			Komentarz/źródło
	1 rok	2 rok	3 rok	
Analiza podstawowa	■	■	■	Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.5.2
Scenariusz minimalny	■	■	■	Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.5.2
Scenariusz maksymalny	■	■	■	Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.5.2

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 38. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej/uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
BSA obliczone na podstawie liniowej regresji	■	■	Badanie SPRINT [55] /Model regresji liniowej na podstawie publikacji <i>Georgiev 2020</i> [10].
Brak uwzględnienia przerwy w dawkowaniu	92,4%	100%	Dane dotyczące czasu trwania ekspozycji z badania SPRINT [8]/Brak uwzględnienia przerwy w dawkowaniu.
Alternatywny rozkład do przerwania leczenia (wykładniczy)	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy	Analogicznie jak w analizie ekonomicznej [56]/ Alternatywne wartości rozkładów prawdopodobieństwa.
Alternatywny rozkład do przerwania leczenia (lognormalny)		Rozkład lognormalny	
Minimalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu	1 rok: 6 831,90 PLN 2 rok: 6 345,26 PLN 3 rok: 4 668,22 PLN	1 rok: 4 175,09 PLN 2 rok: 3 640,71 PLN 3 rok: 2 427,14 PLN	Średni wariant oszacowania / Minimalny i maksymalny wariant oszacowania kosztów świadczeń związanych z kwalifikacją, diagnostyką i monitorowaniem.
Maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu	1 rok: 8 748,18 PLN 2 rok: 8 748,18 PLN 3 rok: 5 832,12 PLN	1 rok: 8 748,18 PLN 2 rok: 8 748,18 PLN 3 rok: 5 832,12 PLN	
Maksymalny koszt monitorowania BSC	1 618,88 PLN	2 905,98 PLN	Średni wariant oszacowania/ Maksymalny wariant oszacowania

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej/ uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Alternatywne tempo włączania pacjentów do PL			Stopniowe włączanie pacjentów do PL (trend liniowy) / Alternatywne tempo włączania pacjentów do PL na podstawie programu B.102

W tabeli poniżej przedstawiono opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z odpowiednim komentarzem.

Tabela 39. Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
Scenariusz minimalny	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia minimalnej/maksymalnej populacji chorych kwalifikujących się do programu.
Scenariusz maksymalny	Scenariusz prawdopodobny	
BSA obliczone na podstawie liniowej regresji	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu na wyniki analizy.
Brak uwzględnienia przerwy w dawkowaniu	Scenariusz mało prawdopodobny	Czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta. Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu na wyniki analizy.
Alternatywny rozkład do przerywania leczenia (wykładniczy)	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu prawdopodobieństwa przerywania leczenia na wyniki analizy.
Alternatywny rozkład do przerywania leczenia (lognormalny)	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu prawdopodobieństwa przerywania leczenia na wyniki analizy.
Minimalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu kosztów na wyniki analizy.
Maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu kosztów na wyniki analizy.
Maksymalny koszt monitorowania BSC	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu kosztów na wyniki analizy.
Alternatywne tempo włączania pacjentów do PL	Scenariusz mało prawdopodobny	Biorąc pod uwagę liczbę ośrodków realizujących program lekowy B.102, na podstawie którego testowano alternatywne tempo włączania pacjentów do PL tj. 25 ośrodków oraz liczbę ośrodków zajmujących się chorymi z neurofibromatozami i pokrewnymi im rasopatiami tj. cztery ośrodki w kraju testowany scenariusz jest mało prawdopodobny.

Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej - finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Analiza podstawowa	604 675	624 753	644 831						
Scenariusz minimalny	413 809	433 887	453 965						
Scenariusz maksymalny	630 819	650 897	670 975						
BSA obliczone na podstawie liniowej regresji	604 675	624 753	644 831						
Brak uwzględnienia przerwy w dawkowaniu	604 675	624 753	644 831						
Alternatywny rozkład do przerwania leczenia (wykładniczy)	604 675	624 753	644 831						
Alternatywny rozkład do przerwania leczenia (lognormalny)	604 675	624 753	644 831						
Minimalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu	604 675	624 753	644 831						
Maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu	604 675	624 753	644 831						
Maksymalny koszt monitorowania BSC	914 777	945 152	975 527						
Alternatywne tempo włączania pacjentów do PL	604 675	624 753	644 831						

1.8.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Produkt leczniczy Koselugo® nie jest aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu (NF1 PN) w Polsce. W związku z powyższym przyjęto, że aktualne roczne wydatki płatnika publicznego będą takie jak dla pierwszego roku scenariusza „istniejącego” tj. **604 675 PLN**.

1.8.4. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji, w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

1.9. Ograniczenia i dyskusja

Nerwiakowłókniki splotowate są jednym z częstszych guzów łagodnych występujących u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Podstawowym celem terapii jest przede wszystkim zahamowanie rozwoju choroby oraz poprawa jakości życia. Choroba powoduje różne objawy w zależności od lokalizacji guza, są to m.in. upośledzenie wzroku lub słuchu, niedrożność dróg oddechowych, trudności w mówieniu i przełykaniu, dysfunkcje motoryczne, dysfunkcję jelit lub pęcherza moczowego oraz wiele innych. NF1 PN wpływa na każdy aspekt życia chorego, w tym na jego edukację, aktywność społeczną, poszukiwanie pracy, założenie rodziny i długoterminowe cele życiowe [33].

Selumety nib jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u chorych z NF1. Najnowsze wytyczne NICE z 2022 r. zalecają stosowanie ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów [56].

Obecnie jedynymi dostępnymi, finansowanymi w Polsce opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN jest leczenie objawowe, obejmujące leki przeciwbólowe, które nie wpływają bezpośrednio na samą chorobę, a jedynie na uśmierzanie bólu. W głównym badaniu klinicznym (SPRINT faza II, podgrupa 1) stwierdzono, że lek Koselugo® jest skuteczny w leczeniu nieoperacyjnych, objawowych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci z NF1, poprzez istotne zmniejszenie rozmiaru guzów. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (zdefiniowany jako $\geq 20\%$ zmniejszenie docelowej objętości guza względem wartości wyjściowej) obserwowano u 68% pacjentów (34/50 chorych) leczonych selumety nibem w porównaniu do 0% pacjentów z grupy naturalnej historii choroby (NH). Ponadto, zastosowanie selumety nibu we wnioskowanej populacji pacjentów związane jest ze znacząco wyższym prawdopodobieństwem wystąpieniem 3-letniego przeżycia bez progresji względem NH (84% vs 15%), a także posiada korzystny wpływ na poprawę funkcji motorycznych pacjentów, redukcji odczuwanego bólu, a tym samym poprawę jakości życia. [16]

Wielkość populacji pacjentów z NF1 PN objętych leczeniem w ramach programu lekowego została określona w oparciu o dane NFZ dotyczących pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Należy się spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się stopniowo zwiększać w kolejnych latach, niemniej jednak rzeczywista liczebność populacji oraz rzeczywisty udział w przypadku uzyskania refundacji produktu Koselugo® jest trudny do oszacowania. Warto jednak podkreślić, że wykorzystano najlepsze dostępne dane pochodzące od płatnika NFZ. Wskaźniki epidemiologiczne wskazują na mniejszą liczbę pacjentów, a więc można założyć, że oszacowanie na podstawie danych sprawozdawczych pozwala na oszacowanie najbardziej wiarygodnej liczebności populacji (dodatkowo jest zgodne z oszacowaniem wykonanym przez AOTMiT na potrzeby oceny technologii o wysokiej innowacyjności [1]). Z uwagi na brak finansowania aktywnego leczenia u chorych z NF1 PN w przypadku uzyskania refundacji Koselugo® lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego.

Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe (tzn. procedury konkursowe mające na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy oraz liczbę ośrodków realizujących pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami tj. jedynie cztery ośrodki w kraju [30]) nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL zostaną włączeni w pierwszym roku refundacji.

Na podstawie analizy sytuacji dotyczącej włączania pacjentów w innych programach lekowych w kolejnych latach funkcjonowania programów (rozdział 2.2), z której wynika, że pacjenci wchodzić do programu stopniowo, przy czym najmniejsza liczba chorych jest raportowana w pierwszym roku od utworzenia programu, można stwierdzić, iż powyższe założenie ma uzasadnienie. Ponadto biorąc pod uwagę np. liczbę ośrodków realizujących program lekowy B.102.FM w pierwszym roku od jego utworzenia (tj. 25 ośrodków [28]) oraz liczbę ośrodków aktualnie zajmujących się chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami, do których należy analizowana jednostka chorobowa (tj. 4 ośrodki w kraju) należy się spodziewać, że tempo włączania chorych w pierwszym roku proponowanego programu lekowego będzie niższe niż w programie B.102.FM, co zostało uwzględnione w niniejszej analizie.

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) zdefiniowane w opisie proponowanego programu lekowego.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do zawężonej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NF1 cechuje występowanie, między innymi licznych plam typu <i>cafe-au-lait</i> , włókniakonerwiaków skórnych, spłotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania we wnioskowanym wskazaniu są leczenie bólu.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Leczenie produktem Koselugo® powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1.
Powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie selumety nibu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ).
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jednym z kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu jest zdolność do połknięcia całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości.
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii selumety nibem u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami spłotowatymi z NF1 objętych leczeniem w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 07.2023-06.2026).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji selumety nibu (Koselugo®) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1.
 - Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków spłotowatych. Aktualnie w ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów NF1 PN dostępne są jedynie leki przeciwbólowe [1].
- scenariusza „nowego”, w którym od lipca 2023 r. selumety nib (Koselugo®, kapsułki twarde, 10 mg i 25 mg) uzyskuje refundację w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” w ramach nowej grupy limitowej.

W przypadku wprowadzenia refundacji selumety nibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych NF1 PN w ramach proponowanego programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu

Wnioski końcowe

Koselugo® jest lekiem stosowanym w leczeniu pleksyfornowych neurofibroblamów, łagodnych (niezłośliwych) guzów wzdłuż nerwów, w przypadku, gdy powodują one objawy i nie można ich usunąć chirurgicznie u dzieci w wieku od 3 lat z nerwiakiem typu 1 (NF1). Ze względu na to, że NF1 uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 31 lipca 2018 r. lek Koselugo® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

Substancja czynna leku Koselugo®, selumety nib, blokuje enzymy o nazwie MEK1 i MEK 2 (MEK1/2), które przyczyniają się do pobudzania wzrostu komórek. MEK1/2 wykazuje nadmierną aktywność w NF1, co powoduje niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Blokując te enzymy, lek Koselugo® wspomaga spowolnienie wzrostu komórek nowotworowych. [6]

Wprowadzenie refundacji produktu Koselugo® w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zapewnienia dostępu do jedyne go zarejestrowane go nowocześnie go leczenia dla dzieci i młodzieży z objawowym nieoperacyjnymi NF1 PN i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę terapii w tej grupie chorych (obecnie jedyne mi dostępne mi, finansowane mi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leki przeciwbólowe, które nie wpływają bezpośrednio na samą chorobą, a jedynie na uśmierzanie bólu).

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Wyszukiwanie danych epidemiologicznych

W celu zidentyfikowania wskaźników epidemiologicznych potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Dodatkowo przeanalizowano dostępne analizy weryfikacyjne i materiały AOTMiT dotyczące objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1.

2.1.1. Neurofibromatoza typu 1 (NF1)

W celu identyfikacji odsetka pacjentów z NF1 przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji pediatrycznej i młodzieży waha się od około **18 do 34 na 100 000 osób** [1, 18, 9, 20]. Zapadalność na NF1 wynosi 1,2 na 100 000 osób [4]. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości.

Tabela 41. Wskaźniki epidemiologiczne dla NF1

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Chorobowość	17,6 na 100 000 osób (1 na 5 681)	Irlandia	<16 lat (n=425 250)	1997-2002	McKeever 2008 [20]
	22 na 100 000 osób (1 na 4 560)	Anglia	od urodzenia (ND)	2008	Evans 2010 [9]
	33,4 na 100 000 osób (1 na 2 996)	Niemcy	6 lat (n=152 819)	2000-2001	Lammert 2005 [18]
Zapadalność	1 na 2 712 urodzeń (37 na 100 000 urodzeń)	Anglia	Mediana częstości urodzeń (n=3 050 409)	1953-2003	Evans 2010 [9]
	1,2 na 100,000	USA	Zdiagnozowana zapadalność, 0-47 lat (ND)	1980-2009	Bata 2019 [4]
	30 do 38 przypadków na 100 000 żywych urodzeń	Niemcy	6 lat (n=152 819)	2000-2001	Lammert 2005 [18]

ND – brak danych (ang. *no data*)

2.1.2. Nerwiakowłókniki spłotowate związane z NF1 (NF1 PN)

Nerwiakowłókniki spłotowate (PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych u pacjentów z NF1. W celu identyfikacji odsetka pacjentów z NF1 PN, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 42).

Tabela 42. Wskaźniki epidemiologiczne dla NF1 PN

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Chorobowość	9,3%	Irlandia	<16 lat (n=75)	1997-2002	McKeever 2008 [20]
	10,3%	Australia	<10 lat (ND)	2001-2004	Noble 2007 [25]
	22,9%	Australia	10-20 (ND)	2001-2004	Noble 2007 [25]
	18%*	Holandia	<18 lat (n=150)	1985-1995	Crossen 1998 [7]
	29,6%*	Stany Zjednoczone	<18 lat (n=520)	1997-2007	Prada 2012 [27]
	56,9%	Niemcy	1-17 lat (n=65)	2003-2009	Nguyen 2011 [23]
Zapadalność	0,6 na 100 osobolat	Holandia	<18 lat (n=150)	1985-1995	Crossen 1998 [7]

ND – brak danych (ang. *no data*); * pacjenci z objawowym PN

2.1.3. NF1 PN nieoperacyjny

W celu identyfikacji odsetka pacjentów z nieoperacyjnym NF1 PN przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 43).

Tabela 43. Nieoperacyjny NF1 PN u dzieci i młodzieży

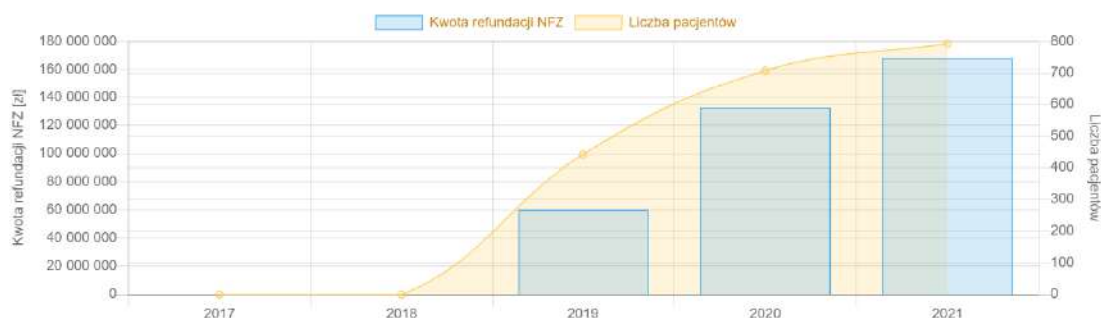
Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Nieoperacyjny NF1 PN	37,7% (=1-62,3%)	Stany Zjednoczone	<18 lat (n=520)	1997–2007	Prada 2012 [27]
	43% (=29/68)	Stany Zjednoczone	0 do >25 lat życia (n=68)	ND	Waggoner 2000 [37]
	45% (1-55%)	Australia	<10 lat (ND)	2001–2004	Noble 2007 [25]

ND – brak danych (ang. *no data*)

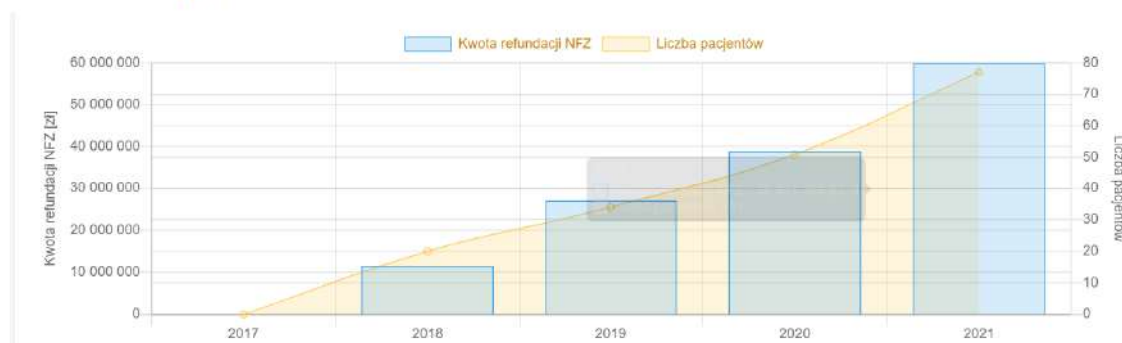
2.2. Pomocniczo – przykłady włączania pacjentów do programów lekowych

Poniżej przedstawiono przykłady na podstawie, których założono, że pacjenci będą wchodziłi do programu równomiernie w sposób liniowy [34].

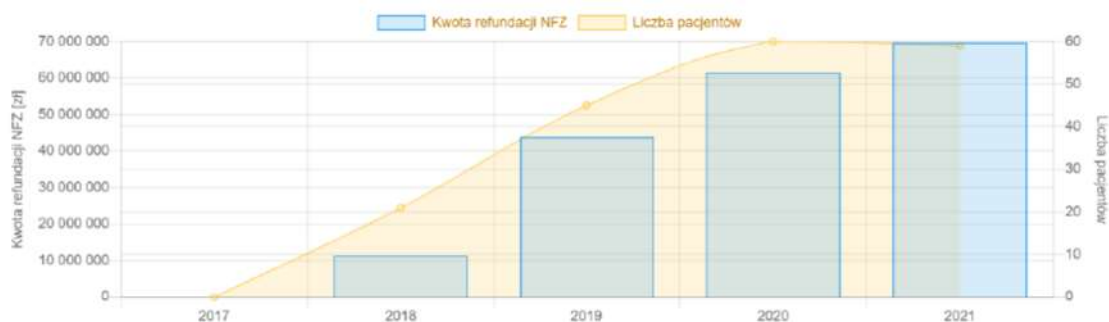
- Program lekowy: B.102.FM. LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (ICD-10: G12.0, G12.1)



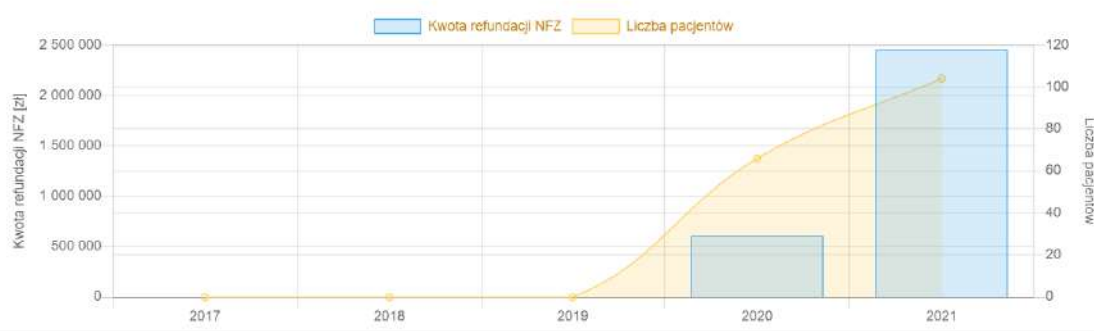
- Program lekowy: B.95 LECZENIE ATYPOWEGO ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO (aHUS) (ICD-10 D 59.3) (70% pacjentów to dzieci)



- B.96. LECZENIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII (PNH) (ICD-10 D59.5)



- B.109 LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE L-KARNITYNĄ W WYBRANYCH CHOROBYCH METABOLICZNYCH (większość dzieci)



Wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe nie pozwalają na włączenie do programów lekowych wszystkich pacjentów już w pierwszym roku od utworzenia danego programu. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia dla przykładowych czterech programów lekowych (trzy z nich dotyczą populacji pediatrycznej) wynika, że pacjenci są włączani do programu lekowego stopniowo w kolejnych latach.

2.3. Pomocniczo – świadczenia związane z kwalifikacją i monitorowaniem do programu lekowego

2.3.1. Rezonans magnetyczny

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne świadczenia związane z wykonaniem rezonansu magnetycznego (punkt 1) z Tabela 30) na podstawie „Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” [39]. W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnią cenę 1 punktu w wysokości 1,34 PLN [15].

Tabela 44. Badania rezonansu magnetycznego (MR) – wykaz dostępnych świadczeń [39]

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

Zakresy ASDK, od zakresu świadczeń,	Kod świadczenia	Wykaz świadczeń rozliczanych w ramach zakresu	Wartość punktowa	Koszt [PLN]
	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 [12]. 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 45. Kalkulacja średniego kosztu badania rezonansu magnetycznego na podstawie SPRINT [12]

Lokalizacja	Liczba (N=50)	Udział	Koszt RM [PLN]	Koszt minimalny RM [PLN]
Kończyny	4	8%	999,64	620,42
Głowa	9	18%	810,70	431,48
Głowa/szyja	8	16%	1298,46	917,90
Szyja/tułów	12	24%	1298,46	917,90
Tułów	5	10%	999,64	620,42
Tułów/kończyny	12	24%	1298,46	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 [17]. Do kosztów związanych z wykonaniem rezonansu magnetycznego doliczona została hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001) [40].

Tabela 46. Kalkulacja hospitalizacji związanej z wykonaniem programu [40]

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	[40]

2.3.2. 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” [39] (obejmujące 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).

2.3.3. Badania laboratoryjne

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz badań laboratoryjnych realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego [29] na podstawie „Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń” [39] (wymienione w Tabeli 30).

Tabela 47. Charakterystyka badań laboratoryjnych realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego dla selumety nibu [29, 39]

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 50), w którym konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Koszt wykonania badań laboratoryjnych wynosi **115,50 PLN** (75 pkt. x 1,54 PLN/pkt.).

2.3.4. Echokardiografia

W tabeli poniżej przedstawiono echokardiografię na podstawie „Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń” [39] (punkt 3) z Tabela 30).

Tabela 48. Charakterystyka echokardiografii [39]

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 50) konieczne jest wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W10. Zatem koszt wykonania echokardiografii wynosi **160,16 PLN** (104 pkt. X 1,54 PLN/pkt.).

2.3.5. 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 wykluczaniem niekontrolowanej jaskry może wchodzić [22]:

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” [39] (punkt 12) z Tabela 30).

Tabela 49. Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach badania okulistycznego [39]

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

Powyzsze 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 50). Koszt wykonania badania okulistycznego wynosi **602,14 PLN** (= 264,88 PLN (172 pkt. X 1,54 PLN/pkt.) + 337,26 PLN (219 pkt. x 1,54 PLN/pkt.)).

2.3.6. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” [39] na podstawie których dokonano kalkulacji kosztów świadczeń realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego [29]. W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnią cenę 1 punktu w wysokości 1,54 PLN [15].

Tabela 50. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [39]

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

2.3.7. 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.

Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania (arkusz „Koszty”).

Tabela 51. 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 52. 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

Świadczenia	Liczba na rok			Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt na rok [PLN]		
	1 rok	2 rok	≥3 rok		1 rok	2 rok	≥3 rok
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	1 354,82	1 956,96	1 304,64
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

2.3.8. 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 [15] (analizowano ceny kontraktów na rok 2023 w województwie małopolskim). Zestawienie wycen punktowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. 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 PODWYŚCIEŁKOWYMI OLBRZYMIOKOMÓRKOWYMI (SEGA)	1,35

2.4. Leczenie przeciwbólowe w badaniu SPRINT, faza II, podgrupa 1

W tabeli poniżej przedstawiono częstość stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN na podstawie badania SPRINT, faza II, podgrupa 1 [3].

Tabela 54. Częstość stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN [3]

Substancja czynna	Liczba pacjentów (N=50)	%
Paracetamol	■	■
Ibuprofen	■	■
Gabapentyna	■	■
Oksykodon	■	■
Diazepam	■	■
Pregabalina	■	■
Lidokaina	■	■
Lidokaina/prilocaine	■	■
Naproksen	■	■
Fentanyl	■	■
Hydromorfina	■	■
Morfina	■	■

Substancja czynna	Liczba pacjentów (N=50)	%
Celecoxib	1	2
Ketamina	1	2
Metadon	1	2
Tramadol	1	2
Amitryptylina	1	2
łącznie	5	10
łącznie 5 najczęściej stosowanych substancji (paracetamol, ibuprofen, gabapentyna, oksykodon, diazepam)	5	10
Dopełnienie		90

2.5. Charakterystyka produktów stosowanych w leczeniu bólu

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

Tabela 55. Charakterystyka refundowanych leków przeciwbólowych stanowiących podstawę w danej grupie limitowej [26]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka, opakowanie	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]	wspólna /DDD [PLN]	NFZ/rok [PLN]	wspólna /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
Gabapentyna	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 przedł.uwal. 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 ustalona przez WHO [38]

Tabela 56. Charakterystyka nier refundowanych leków przeciwbólowych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [21]

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
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

Produkt leczniczy Koselugo® (selumetynilb) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Nazwa handlowa	Postać, dawka, opakowanie	Cena [PLN]	Koszt/1 mg [PLN]	Koszt/DDD [PLN]	Koszt/rok [PLN]
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 Polfatódź 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 Polfatódź 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 Polfatódź 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
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 [38]

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Koselugo (selumety nib) we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 13/2022: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. 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.
4. Bata, BM; Hodge, DO; Mohney, BG. Neurofibromatosis Type 1: A Population-Based Study. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2019;56(4):243-247 (abstrakt).
5. Bręńska I., Kuls K., Służewski W., Figlerowicz M., Nerwiakowłókniakowatość typu 1 – problemy diagnostyczne; opis przypadku, „Polski Przegląd Neurologiczny”, 2012, 8(1), 43–46.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 8.05.2023 r.]
7. Cnossen, M. H., de Goede-Bolder, A., Van den Broek, K. M., Waasdorp, C. M. E., Oranje, A. P., Stroink, H., ... & Niermeijer, M. F. (1998). A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Archives of disease in childhood*, 78(5), 408-412.
8. 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.]
9. Evans, DG; Howard, E; Giblin, C et al. Birth Incidence and Prevalence of Tumor-Prone Syndromes: Estimates from a Uk Family Genetic Register Service. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152a(2):327-332.
10. Georgiev GZ. Body Surface Area Calculator [online]. Available from: <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php> [dostęp 17.10.2022]
11. 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.
12. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382:1430-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735
13. GUS: Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html>
14. Inar a Certara Company. PREDICIZER™ Analiza Praktyki Decyzyjnej: <https://inar.pl/wp-content/uploads/2022/02/Predecizer-styczen-2022.pdf> [ostatni dostęp: 17.10.2022 r.]
15. Informator o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (04.2023).
16. ██████████ Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 wraz z aktualizacją po MW w maju 2023 r. (praca niepublikowana).
17. Konsultacje z ekspertem klinicznym w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Koselugo® (selumety nib), AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., październik 2022 (praca nieopublikowana).
18. Lammert, M; Friedman, JM; Kluwe, L et al. Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. *Archives of dermatology*. 2005;141(1):71-74.
19. Le, C., & Bedocs, P. M. (2021). Neurofibromatosis. In StatPearls. StatPearls Publishing. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/>, [ostatni dostęp 17.10.2022 r.]
20. McKeever, K; Shepherd, CW; Crawford, H et al. An Epidemiological, Clinical and Genetic Survey of Neurofibromatosis Type 1 in Children under Sixteen Years of Age. *The Ulster medical journal*. 2008;77(3):160-163.
21. Medycyna Praktyczna. Indeks Leków: <https://indeks.mp.pl/> [ostatni dostęp: 8.05.2023 r.]

22. Medycyna Praktyczna: <https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/lista/85681,diagnostyka-jaskry> [ostatni dostęp: 8.05.2023 r.]
23. Nguyen, R; Kluwe, L; Fuensterer, C et al. Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Frequency and Associated Clinical Deficits. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(4):652-655.e652.
24. NICE guidance: Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20>
25. Noble, F., Kornberg, A. J., Elder, J. E., & Delatycki, M. B. (2007). Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *Journal of paediatrics and child health*, 43(1 - 2), 55-59.
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (dostęp: 8.05.2023)
27. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M., Schorry, E. K., & Hopkin, R. J. (2012). Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *The Journal of pediatrics*, 160(3), 461-467.
28. Programy lekowe w Polsce: https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/mpz_2020_prog_lekowe/
29. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” zaakceptowany przez Ministerstwo Zdrowia w marcu 2023 r.
30. 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.
31. 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.
32. Sałamacha M, Kosela H, Falkowski S, et al. Zespół von Recklinghausena (neurofibromatoza typu 1). Najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. *Nowotwory*. 2011; 61: 43–51.
33. ██████████ Produkt leczniczy Koselugo® (selumetinib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 wraz z aktualizacją po MW w maju 2023 r. (praca niepublikowana).
34. Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (05.2023)
35. ██████████ Produkt leczniczy Koselugo® (selumetinib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 wraz z aktualizacją po MW w maju 2023 r. (praca niepublikowana).
36. 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.).
37. Waggoner, D. J., Towbin, J., Gottesman, G., & Gutmann, D. H. (2000). Clinic - based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *American journal of medical genetics*, 92(2), 132-135.
38. WHO, ATC/DDD Index 2023: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [data dostępu: 8.05.2023 r.]
39. 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.
40. 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.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)	8
Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [36].....	9
Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [36]	9
Tabela 4. Projekt programu lekowego dla selumety nibu – główne kryteria kwalifikacji	11
Tabela 5. Chorobowość na NF1 u dzieci i młodzieży	14
Tabela 6. Chorobowość na NF1 PN u dzieci i młodzieży.....	14
Tabela 7. Nieoperacyjny NF1 PN u dzieci i młodzieży	15
Tabela 8. Prognoza populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na podstawie danych epidemiologicznych.....	16
Tabela 9. Prognoza populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na podstawie danych NFZ [1]	16
Tabela 10. Kalkulacja populacji docelowej	18
Tabela 11. Populacja docelowa – analiza podstawowa, scenariusze skrajne	19
Tabela 12. Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia selumety nibem – analiza podstawowa, scenariusze skrajne ...	20
Tabela 13. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20
Tabela 14. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	20
Tabela 15. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	21
Tabela 16. Tempo włączania pacjentów do proponowanego programu lekowego	22
Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”.....	22
Tabela 18. Parametry wykorzystane do kalkulacji populacji w kolejnych okresach kwartalnych.....	22
Tabela 19. Rozkład populacji w PL – scenariusz "istniejący".....	23
Tabela 20. Rozkład populacji w PL – scenariusz "nowy"	23
Tabela 21. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała [6].....	24
Tabela 22 Ekspozycja na badane leczenie SEL (SPRINT faza II, podgrupa 1); DCO: 29.03.2019 r. [8, 16].....	25
Tabela 23. Kluczowa charakterystyka modelowanej populacji.....	25
Tabela 24. Parametry regresji liniowej BSA.....	25
Tabela 25. Wnioskowana cena selumety nibu	26
Tabela 26. Nomogram dawkowania selumety nibu.....	26
Tabela 27. Koszty na pacjenta związane z selumety nibem	27
Tabela 28. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z wydaniem leku	27
Tabela 29. Sposób kalkulacji średniego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego	29
Tabela 30. Pomocniczo – wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z ich częstotliwością	30
Tabela 31. Kalkulacja kosztów leczenia przeciwbólowego	32
Tabela 32. Koszty leczenia przeciwbólowego – BSC i selumety nib	32
Tabela 33. Koszt monitorowania BSC	33
Tabela 34. Liczba wykorzystanych mg w analizie podstawowej w porównywanych scenariuszach.....	34
Tabela 35. Liczba pacjentów objętych programem lekowym w porównywanych scenariuszach	34
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	36

Tabela 37. Populacja docelowa – scenariusze skrajne	37
Tabela 38. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	37
Tabela 39. Opis scenariuszy analizy wrażliwości	38
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	39
Tabela 41. Wskaźniki epidemiologiczne dla NF1	44
Tabela 42. Wskaźniki epidemiologiczne dla NF1 PN	44
Tabela 43. Nieoperacyjny NF1 PN u dzieci i młodzieży	45
Tabela 44. Badania rezonansu magnetycznego (MR) – wykaz dostępnych świadczeń [39]	46
Tabela 45. Kalkulacja średniego kosztu badania rezonansu magnetycznego na podstawie SPRINT [12]	47
Tabela 46. Kalkulacja hospitalizacji związanej z wykonaniem programu [40]	48
Tabela 47. Charakterystyka badań laboratoryjnych realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego dla selumety nibu [29, 39]	48
Tabela 48. Charakterystyka echokardiografii [39]	49
Tabela 49. Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach badania okulistycznego [39]	49
Tabela 50. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [39]	50
Tabela 51. Sposób kalkulacji minimalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego	50
Tabela 52. Sposób kalkulacji maksymalnego kosztu kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w kolejnych latach programu lekowego	50
Tabela 53. Wyceny punktowe przyjęte w analizie	51
Tabela 54. Częstość stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN [3]	51
Tabela 55. Charakterystyka refundowanych leków przeciwbólowych stanowiących podstawę w danej grupie limitowej [26]	53
Tabela 56. Charakterystyka nier refundowanych leków przeciwbólowych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [21]	53

5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wpływ refundacji terapii selumety nibem na wydatki płatnika publicznego	35
Rysunek 1 Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie danych NFZ	17
Rysunek 2 Dopasowanie regresji liniowej do danych źródłowych BSA	26