



Tralokinumab (Adtralza[®]) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 - 17 lat

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel. /fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	10
2.1.2.1 Liczba pacjentów z rozpoznaniem L20	11
2.1.2.2 Młodzież w wieku 12 - 18 lat	12
2.1.2.3 Leczenie systemowe	13
2.1.2.4 Niepowodzenie leczenia systemowego	13
2.1.2.5 ██████████	14
2.1.2.6 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	14
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	16
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	17
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	18
2.2 Perspektywa analizy	19
2.3 Horyzont czasowy analizy	19
2.4 Analizowane koszty	19
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku	20
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ..	20
2.4.1.2 Koszt tralokinumabu	21
2.4.2 Koszt technologii opcjonalnych	23
2.4.3 Koszt leczenia w programie B.124	24
2.5 Scenariusze analizy	25
2.5.1 Scenariusz istniejący	25
2.5.2 Scenariusze nowe	26
2.6 Analiza wrażliwości	31
2.7 Walidacja modelu	32
3 Wyniki	33
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	33
3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	33
3.3 Scenariusz minimalny.....	37
3.4 Scenariusz maksymalny.....	41

3.5	Analiza wrażliwości	45
4	Ograniczenia i dyskusja	46
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	49
6	Wnioski	50
7	Aneks	51
7.1	Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu	51
7.2	Projekt programu lekowego	55
7.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	58
Spis tabel		60
Bibliografia		62

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE], w ramach proponowanego programu lekowego. Analizę kosztów terapii tralokinumabem przeprowadzono na tle kosztów terapii dupilumabem oraz upadacytynibem, finansowanych w ramach aktualnego programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane NFZ, obliczenia przeprowadzone przez analityków AOTMiT opublikowane w AWA Rinvoq 2022/011 oraz założenia wnioskodawcy. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.124 oraz koszty leczenia w proponowanym programie lekowym. Nie analizowano innych kosztów ze względu na brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji tralokinumabu (Adtralza®) i leczenie [REDAKTOWANE] pacjentów z populacji docelowej [REDAKTOWANE] dupilumabem (Dupixent®) i [REDAKTOWANE] upadacytynibem (Rinvoq®) oraz scenariusz nowy (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym założono refundację leku Adtralza® w populacji młodzieży z AZS [REDAKTOWANE], spełniających kryteria włączenia do programu lekowego oraz rozszerzenie refundacji dupilumabu i upadacytynibu w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE].

W scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci z AZS [REDAKTOWANE] zostaną włączeni do PL w pierwszym roku. Założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z [REDAKTOWANE] AZS - w I roku do PL włączonych zostanie [REDAKTOWANE] pacjentów. Populacja docelowa pacjentów [REDAKTOWANE] zostanie osiągnięta w II roku. Założono, że wprowadzenie nowego leku do programu lekowego spowoduje zmniejszenie liczby pacjentów [REDAKTOWANE] leczonych dupilumabem w horyzoncie analizy. Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego spowoduje zmniejszanie udziału dupilumabu do [REDAKTOWANE] w I roku, aby w II roku osiągnąć wraz z tralokinumabem równy udział w populacji pacjentów [REDAKTOWANE], wynoszący [REDAKTOWANE]. Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego nie wpłynie na liczbę pacjentów [REDAKTOWANE] leczonych upadacytynibem w horyzoncie analizy. Udział upadacytynibu w populacji [REDAKTOWANE] w I i II roku analizy będzie stały i wyniesie [REDAKTOWANE]. Założono także, że udział poszczególnych leków w leczeniu pacjentów [REDAKTOWANE] będzie stały i wyniesie [REDAKTOWANE]. Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej.

Koszty terapii dupilumabem szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022. [REDAKTOWANE]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE], w ramach proponowanego programu lekowego. Analizę kosztów terapii tralokinumabem przeprowadzono na tle kosztów terapii dupilumabem oraz upadacytynibem, finansowanych w ramach aktualnego programu lekowego B.124.

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Młodzież w wieku 12 - 17 lat z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE]
Interwencja (I)	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
Komparator (C)	Dupilumab (Dupixent®) Upadacytynib (Rinvoq®)
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Adtralza® we wnioskowanym wskazaniu

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Adtralza® zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego (ChPL Adtralza®).

W Polsce w ramach projektu Economedica AD przeprowadzono badanie zbiorcze mające na celu określenie częstości występowania atopowego zapalenia skóry w populacji osób dorosłych. Oszacowano, że pod opieką lekarzy dermatologów znajduje się 0,6% dorosłych, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy potwierdzono zaostrzenie objawów AZS (Jahnz-Różyk 2020). Biorąc pod uwagę najnowsze dane pochodzące z 2022 r. dotyczące liczebności populacji polskiej, odsetek 0,6% stanowi ponad 185 tys. chorych z AZS (GUS 2022; Tab. 2). Eksperti kliniczni AOTMiT wskazują, że liczba dorosłych z AZS [REDACTED] w Polsce wynosi około 160 tys. (AWA Cibingo 2022/078).

Zgodnie z obliczeniami AOTMiT dokonany na podstawie danych NFZ wskazuje się, że według najbardziej wiarygodnych oszacowań, tj. metoda III, łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS [REDACTED], wynosi od 19 499 w 2014 roku do 18 373 w 2020 roku (AWA Rinvoq 2022/011; Tab. 3). Udział osób dorosłych (≥ 18 lat) oraz młodzieży w wieku 12 - 18 lat w oszacowanej populacji wyniósł odpowiednio 77,5% oraz 5,8%. Dane pochodzące z 2020 roku nie zostały uwzględnione w oszacowaniach ze względu na epidemię COVID-19, której początek w Polsce ogłoszono w 2020 roku. Ogłoszenie stanu epidemicznego wpłynęło na ograniczenie korzystania ze świadczeń medycznych. Średnia z ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem pandemii wskazuje na liczbę 16 485 dorosłych pacjentów oraz 1 226 młodych pacjentów z AZS [REDACTED] (Tab. 4). Eksperti kliniczni wskazują, że liczba młodych w wieku od 12 - 17 lat z AZS [REDACTED] w Polsce wynosi 13 tys. (AWA Dupixent 2021/085).

Dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia może być stosowana w populacji od 1 226 pacjentów w wieku 12 - 17 lat do 160 tys. dorosłych z AZS [REDACTED] (Tab. 4). Wielkość populacji różni się w zależności od źródła danych - opinii ekspertów klinicznych oraz oszacowań AOTMiT dokonanych na podstawie danych NFZ.

Tab. 2 Populacja dorosłych z AZS [REDACTED] na podstawie badania Economedica (Jahnz-Różyk 2020) i wielkości populacji dorosłych w Polsce na dzień 30.06.2022 roku (GUS 2022).

Grupa pacjentów	Udział w polskiej populacji dorosłych	Populacja: oszacowanie na poziom ogólnopolski (GUS 2022)
Dorośli pacjenci znajdujący się pod opieką dermatologów, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy doszło [REDACTED] nasilenia objawów klinicznych AZS	0,6%	185 119

Tab. 3 Liczba osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 - 18 lat z AZS [redacted] w Polsce oszacowana przez AOTMiT na podstawie danych NFZ (Metoda III; AWA Rinvoq 2022/011).

Populacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Populacja z AZS [redacted]	19 499	20 644	19 948	21 080	21 191	21 534	18 373
Dorośli z AZS [redacted]	15 113	16 001	15 461	16 339	16 425	16 691	14 241
Młodzież z AZS [redacted]	1 124	1 190	1 150	1 215	1 221	1 241	1 059

* na podstawie danych uzyskanych z NFZ (AWA Rinvoq 2022/011; Metoda III), średni odsetek dorosłych w tej populacji wynosi 77,5%, a średni odsetek młodzieży w wieku 12 - 18 lat wynosi 5,8%.

Tab. 4. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Dorośli z AZS [redacted]	187 290	Oszacowanie na podstawie badania Economedica (Jahnz-Różyk 2020) oraz danych GUS (GUS 2022)
	160 000	Opinia ekspertów (AWA Cibingo 2022/78)
	16 485*	Oszacowanie na podstawie danych AOTMiT (AWA Rinvoq 2022/011, metoda III)
Młodzież w wieku 12 - 18 lat z AZS [redacted]	13 000	Opinia ekspertów (AWA Dupixent 2021/085)
	1 226*	Oszacowanie na podstawie danych AOTMiT (AWA Rinvoq 2022/011, metoda III)

*średnia z lat 2017 - 2019 - ze względu na pandemię COVID-19 pominięto dane z 2020 roku.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Adtralza® brzmi:

- leczenie atopowego zapalenia skóry [redacted]

Proponowana kategoria dostępności produktu Adtralza® obejmuje dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (B.124). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.5) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.1.2.1 Liczba pacjentów z rozpoznaniem L20

Jak przedstawiono w rozdziale 2.1.1, wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana różni się w zależności od źródła oszacowania i znajduje się w przedziale od 1 226 pacjentów w wieku 12 - 17 lat do około 13 tys. z AZS

Wobec odnotowanych rozbieżności odnoszących się do liczebności wyjściowej populacji młodzieży w Polsce z AZS oraz braku badań epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji młodzieży, oszacowania przeprowadzone przez AOTMiT na podstawie danych dla pacjentów dostępnych w bazie LEK i opublikowanych w AWA Rinvoq 2022/011, uznano za najbardziej wiarygodne. Oszacowania te (metoda III) dotyczą łącznej liczby pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w latach 2014 - 2020 (Tab. 5). Najwyższą wiarygodność powyższej metody oszacowania podkreśla także AOTMiT (AWA Rinvoq 2022/011).

W oparciu o dostępne dane NFZ wyznaczono trend liniowy, a następnie na jego podstawie prognozowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem L20 w latach 2020 - 2025 (Tab. 5). Mimo iż AOTMiT prezentuje dane za 2020 rok, nie zostały one wykorzystane w niniejszej analizie ze względu na ogłoszenie stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Dostępne dane NFZ wskazują także, że w roku 2020 odnotowano spadek liczby pacjentów z rozpoznaniem L20, w porównaniu do danych raportowanych w latach 2014 - 2019 (AWA Rinvoq 2022/011). W związku z powyższym trend liniowy wyznaczono od roku 2020.

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS, przyjęto na poziomie 23 424 dla roku 2024 (I rok analizy) i 23 794 dla roku 2025 (II rok analizy) (Tab. 5).

Tab. 5. Liczba pacjentów z AZS, u których zrealizowano recepty na technologie sugerujące obecność AZS

Rok	Wielkość populacji	Źródło
2014	19 499	AWA Rinvoq 2022/011; metoda III
2015	20 644	
2016	19 948	
2017	21 080	

2018	21 191	Prognoza liniowa na podstawie danych z lat 2014 - 2019
2019	21 534	
2020*	21 945	
2021	22 315	
2022	22 684	
2023	23 054	
2024	23 424	
2025	23 794	
* dane dla roku 2020 zostały oszacowane na podstawie prognozy liniowej ze względu na pandemię COVID-19 oraz wyraźny spadek liczby pacjentów raportowanych w AWA Rinvoq 2022/011 (Metoda III) w 2020 r. w porównaniu do lat poprzednich.		

2.1.2.2 Młodzież w wieku 12 - 18 lat

Udział młodzieży w wieku 12 - 18 lat z AZS ██████████ oszacowano na podstawie danych NFZ opublikowanych w AWA Rinvoq 2022/011, dotyczących odsetka pacjentów w grupach wiekowych, w populacji chorych wyselekcjonowanych metodą III (patrz rozdz. 2.1.2.1, AWA Rinvoq 2022/011).

W oparciu o dostępne dane wyznaczono trend liniowy, a następnie na jego podstawie prognozowano odsetek pacjentów w wieku 12 - 18 lat z rozpoznaniem L20 (Tab. 6). Mimo iż dostępne były dane dla 2020 roku, na potrzeby opracowania wyznaczono trend liniowy rozpoczynający się od 2020 roku ze względu na pandemię COVID-19, która rozpoczęła się w Polsce w tym właśnie roku.

Odsetek pacjentów w wieku 12 - 18 lat z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS ██████████ ██████████ przyjęto na poziomie 8,66% dla roku 2024 (I rok analizy) i 9,08% dla roku 2025 (II rok analizy) (Tab. 6).

Tab. 6 Odsetek chorych w wieku 12 - 18 lat z AZS ██████████, w populacji pacjentów wyselekcjonowanych metodą III.

Rok	Odsetek pacjentów w wieku 12 - 18 lat (%)	Źródło
2014	4,88	AWA Rinvoq 2022/011; metoda III
2015	4,56	
2016	4,72	
2017	6,12	
2018	6,12	
2019	6,57	
2020*	6,98	Prognoza liniowa na podstawie danych z lat 2014 - 2019
2021	7,40	
2022	7,82	
2023	8,24	
2024	8,66	
2025	9,08	
* dane dla roku 2020 zostały oszacowane na podstawie prognozy liniowej ze względu na pandemię COVID-19.		

2.1.2.3 Leczenie systemowe

Udział pacjentów z AZS [REDAKTOWANE] przyjęto na poziomie 76,28% (suma dla 2019 roku), za danymi przedstawionymi w AWA Rinvoc 2022/011, dotyczącymi leczenia pacjentów z [REDAKTOWANE] atopowym zapaleniem skóry w Polsce w latach 2014 - 2020. W oszacowaniach nie uwzględniono odsetka pacjentów leczonych miejscowo zarówno inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus), jak i miejscowymi glikokortykosteroidami (mometazon) (AWA Rinvoc 2022/011). W oszacowaniach przyjęto dane dla 2019 roku, tj. ostatniego roku przed ogłoszeniem stanu epidemicznego w Polsce.

Tab. 7 Odsetek pacjentów z AZS [REDAKTOWANE], leczonych ogólnoustrojowo w Polsce latach 2014 - 2020.

Rok*	Odsetek pacjentów z AZS [REDAKTOWANE] leczonych ogólnoustrojowo (%)					Źródło
	CYK	MMF	MTX	AZA	GKS	
2014	3,93	0,38	2,22	1,03	95,47	AWA Rinvoc 2022/011
2015	4,01	0,50	3,28	1,06	94,87	
2016	4,18	0,46	3,81	0,97	90,04	
2017	3,93	0,48	3,46	0,83	77,71	
2018	4,06	0,40	3,34	0,93	74,99	
2019	3,48	0,40	3,51	0,71	68,18	
2020	3,95	0,44	2,94	0,62	58,62	
SUMA**	3,10	0,42	3,30	0,87	81,89	

*uwzględniono ostatnie dostępne dane pochodzące sprzed pandemii COVID-19;
**suma z prezentowanych siedmiu lat.

2.1.2.4 Niepowodzenie leczenia systemowego

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia ogólnoustrojowego przyjęto na poziomie 17,9%. Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących wnioskowanej populacji, niepowodzenie leczenia ogólnoustrojowego oszacowano na podstawie badania przeprowadzonego w ramach projektu Economedica AD. Spośród wszystkich pacjentów dorosłych z ciężkim AZS leczonych CsA, u 7,7% pacjentów odnotowano przerwanie leczenia CsA, a u 10,2% wszystkich chorych wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania CsA (Jahnz-Różyk 2020).

Analogiczne oszacowania przeprowadzono we wniosku dla preparatu Rinvoc®, we wskazaniu leczenia chorych z [REDAKTOWANE] AZS. W AWA Rinvoc 2022/011, Agencja nie przedstawiła uwag dotyczących sposobu przeprowadzenia wspomnianego wyliczenia. AOT-MiT zaznaczył, że nie modyfikowano odsetków przyjętych na podstawie Economedica dotyczących struktury pacjentów nieleczonych cyklosporyną, dyskontynuacji leczenia cyklosporyną, oceny skuteczności oraz braku skuteczności terapii (AWA Rinvoc 2022/011).

Zbliżony odsetek dorosłych pacjentów z AZS [REDAKTOWANE] - 18,8%, u których odnotowano niepowodzenie leczenia systemowego, przedstawiono w abstrakcie Davis 2018 zaprezentowanym w trakcie corocznego spotkania *Academy of Managed Care Pharmacy* (AMCP).

2.1.2.5

Odsetek pacjentów z AZS [REDAKTOWANE] przyjęto na poziomie odpowiednio 29,17% i 70,83%, za oszacowaniami własnymi przeprowadzonymi na podstawie obliczeń analityków Agencji (liczba pacjentów z AZS ciężkim i umiarkowanym), wykonanych w ramach modyfikacji analizy wpływu na budżet w oparciu o dane NFZ, które zostały zaprezentowane w AWA Rinvoq 2022/011 (AWA Rinvoq 2022/011).

Tab. 8 Odsetek pacjentów z AZS [REDAKTOWANE].

Źródło	Odsetek pacjentów z AZS [REDAKTOWANE] (%)	Odsetek pacjentów z AZS [REDAKTOWANE] (%)
AWA Rinvoq 2022/011 (oszacowania własne na podstawie obliczeń analityków Agencji)	29,17	70,83
AWA Rinvoq 2022/011 (oszacowania własne na podstawie stanowiska ekspertów)	23,08	76,92
AWA Olumiant 2022/024 (oszacowania własne na podstawie stanowiska ekspertów)	28,57	71,43
AWA Cibinqo 2022/078 (stanowisko ekspertów), Economedica AD (Jahn-Różyk 2020)	26,00	64,00

2.1.2.6 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W [REDAKTOWANE] podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy), natomiast w [REDAKTOWANE] podsumowano ostateczną wielkość populacji docelowej w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, maksymalny).

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

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

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana. [REDACTED]

Tab. 11. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Dorośli oraz nastoletni pacjenci w wieku 12 lat i starsi, z AZS [REDACTED], którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego	[REDACTED]	[REDACTED]
RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

- wszyscy pacjenci z oszacowanej liczebności populacji docelowej z AZS [REDACTED] zostaną włączeni do PL w pierwszym roku. Wynika to z możliwości leczenia populacji młodzieży [REDACTED] w ramach programu lekowego B.124 od listopada 2022 roku. Do czasu rozpoczęcia refundacji tralokinumabu zakłada się, że docelowa populacja młodzieży [REDACTED] zostanie osiągnięta;
- założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z [REDACTED] AZS - w I roku do PL włączonych zostanie [REDACTED] pacjentów. Populacja docelowa pacjentów [REDACTED] zostanie osiągnięta w II roku. W scenariuszu nowym założono, że równoległe z refundacją tralokinumabu w populacji młodzieży [REDACTED], rozszerzona zostanie refundacja dupilumabu oraz upadacytynibu o tę populację. Dupilumab oraz upadacytynib są obecnie refundowane w PL B.124 [REDACTED], i podobnie jak tralokinumab, według wskazania rejestracyjnego mogą być stosowane w leczeniu [REDACTED] AZS u młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Biorąc pod uwagę rozpoczęcie kwalifikacji pacjentów [REDACTED] do PL B.124 założono, że populacja docelowa zostanie osiągnięta w II roku;
- wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego spowoduje zmniejszenie liczby pacjentów [REDACTED] leczonych dupilumabem w horyzoncie analizy. W scenariuszu istniejącym, zgodnie z prognozą marketingową wnioskodawcy oraz obecnością dupilumabu w PL B.124 od listopada 2021 roku założono udział dupilumabu w populacji z [REDACTED] AZS równy [REDACTED]. Udział upadacytynibu w populacji z [REDACTED] AZS, zgodnie z prognozą marketingową wnioskodawcy, określono na [REDACTED]. Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego spowoduje zmniejszanie udziału dupilumabu do [REDACTED] w I roku, aby w II roku osiągnąć wraz z tralokinumabem [REDACTED] w populacji pacjentów z [REDACTED], wynoszący [REDACTED]. Ze względu na dłuższą obecność dupilumabu na rynku w porównaniu z upadacytynibem oraz fakt, że zarówno tralokinumab, jak i dostępny w ramach PL B.124 dupilumab są przeciwciałami monoklonalnymi założono utratę udziałów dupilumabu w rynku na rzecz tralokinumabu;
- wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego nie wpłynie na liczbę pacjentów [REDACTED] leczonych upadacytynibem w horyzoncie analizy. Udział upadacytynibu w populacji [REDACTED] w I i II roku analizy będzie stały i wyniesie [REDACTED]. Udział upadacytynibu oszacowano na podstawie prognozy marketingowej wnioskodawcy. Pod uwagę wzięto fakt, że upadacytynib jest substancją czynną, która jest refundowana w ramach PL B.124 od listopada 2022 roku, tj. krócej od dupilumabu. Upadacytynib jest także substancją czynną o odrębnym mechanizmie działania - należy do grupy inhibitorów JAK w porównaniu do tralokinumabu, który jest w pełni ludzkim

przeciwciałem monoklonalnym. W związku z powyższym założono, że refundacja tralokinumabu nie wpłynie na liczbę pacjentów [REDACTED] leczonych upadacytynibem;

- udział poszczególnych leków w leczeniu pacjentów z AZS [REDACTED] [REDACTED] będzie stały i wyniesie [REDACTED] [REDACTED]

W [REDACTED] zestawiono oszacowanie wielkości populacji docelowej po wprowadzeniu refundacji tralokinumabu do programu lekowego B.124 zgodnie z przyjętymi powyżej założeniami. Punktem wyjścia była wielkość populacji docelowej (rozdział 2.1.2.1) oszacowana w trzech wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym).

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.2 - 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

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

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

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

2.3 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ 2021).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Mając na uwadze czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje w lata 2024 (I rok) i 2025 (II rok).

2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące rodzaje kosztów różnicujące porównywane technologie, tj. koszty leków w programie lekowym B.124, w tym koszty leku wnioskowanego i koszty technologii opcjonalnych.

Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego B.124:

- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie,
- koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach programu lekowego.

Po przeanalizowaniu wyników analiz klinicznych dla leku Adtralza® oraz Rinvoq®, treści programu lekowego B.124 oraz ChPL Adtralza®, Dupixent® i Rinvoq®, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów:

- związanych z podaniem leku,
- kosztu leczenia działań niepożądanych.

Koszty, które nie zostały uwzględnione w analizie wpływu na budżet, wraz z uzasadnieniem, przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14 Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Typ kosztu	Uzasadnienie
Koszt podania leku	Zarówno Adtralza®, jak i Dupixent® występują w postaci ampulko-strzykawek i podawane są podskórnie, więc mogą być podawane samodzielnie przez pacjenta. Preparat Rinvoq® występuje w postaci tabletek podawanych doustnie.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego oraz co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, czy też zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z terapią standardową. Wyniki porównania pośredniego MAIC wykazały brak istotnej statystycznie różnicy między tralokinumabem, a dupilumabem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (AK 2023). W wynikach analizy klinicznej przedstawionej w AWA Rinvoq® nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią ocenianą, a komparatorami, w tym dupilumabem, w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetki chorych doświadczających takich zdarzeń na poziomie mniejszym niż 5% sugerują, że ich uwzględnienie nie miałyby znaczącego wpływu na wynik (AWA Rinvoq 2022/011). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych leków nie stanowią więc kosztów różnicujących i zostały pominięte w analizie.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację tralokinumabu (Adtralza®) w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) 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;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. 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, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
 - 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego Adtralza® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie” w ramach osobnej grupy limitowej. Obecnie każda z substancji czynnych stosowanych w programie lekowym B.124 posiada odrębną grupę limitową.

2.4.1.2 Koszt tralokinumabu

Wnioskowane jest refundowanie w ramach programu lekowego opakowania zbiorczego 2 x 2 ampułko-strzykawki, 150 mg/ml. Koszt tralokinumabu przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę. Oszacowany koszt NFZ leku za 1 mg przedstawiono w [REDACTED].

Według ChPL Adtralza® dawkowanie tralokinumabu u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych to dawka początkowa 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co dwa tygodnie drogą wstrzyknięcia podskórnego. Jeśli lekarz przepisujący tak zdecyduje, można rozważyć podawanie dawki co cztery tygodnie u pacjentów, u których po 16 tygodniach leczenia uda się uzyskać ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych (ChPL Adtralza®).

W badaniu ECZTRA-6 badano skuteczność alternatywnego dawkowania tralokinumabu. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego w postaci terapii miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie (Q2W) lub w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie (Q4W) do 52. tygodnia badania. Odsetek pacjentów [REDACTED]

██████████ leczonych tralokinumabem, u których wystąpiła odpowiedź EASI-75 lub IGA 0-1 po 16 tyg. leczenia wyniósł 27,8% (27/97) (ECZTRA-6). W badaniu ECZTRA-6 dawkowanie tralokinumabu Q4W badano u połowy pacjentów, u których wystąpiło ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych (randomizacja w stosunku 1:1). Analogiczne założenie przyjęto w niniejszej analizie, a więc stosowanie dawkowania Q4W założono u połowy chorych odpowiadających na leczenie (zgodnie z wynikami badania ECZTRA-6), co dało 13,9% pacjentów, a co należy przyjąć jako założenie konserwatywne. Ze względu na fakt, iż preparat Adtralza® jest dostępny na rynku od niedawna, doświadczenie klinicystów związane ze stosowaniem tego leku w wąskiej podgrupie pacjentów z AZS jest ograniczone, a co za tym idzie istnieje małe prawdopodobieństwo związane ze stosowaniem alternatywnego schematu u wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

W związku z niepewnością powyższego założenia, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz dotyczący częstości stosowania schematu leczenia tralokinumabem w schemacie Q4W wg badania ECZTRA-6, tj. na poziomie 27,8% (27/97) - wszystkich pacjentów z AZS ██████████, u których wystąpiła odpowiedź EASI-75 lub IGA 0-1 po 16 tyg. leczenia.

Koszt jednostkowy rocznej terapii tralokinumabem bez oraz z uwzględnieniem RSS przedstawiono w Tab. 19.

██████████

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 17 Częstość odpowiedzi na leczenie po 16 tyg. leczenia tralokinumabem w badaniach ECZTRA-6.

Badanie	Populacja	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła EASI-75 lub IGA 0-1 po 16 tyg. leczenia tralokinumabem % (n/N)
ECZTRA-6	Młodzież z umiarkowanym do ciężkiego AZS	EASI-75=27,8% (27/97)

Tab. 18 Roczna liczba dawek 300 mg tralokinumabu w zależności od przyjętego schematu dawkowania.

Rok terapii	Dawka początkowa 600 mg, następnie stale 300 mg Q2W	Dawka początkowa 600 mg, następnie 300 mg Q2W, od 16 tyg. 300 mg Q4W
1. Rok leczenia	27	18
2. Rok leczenia	26	13

Tab. 19 Roczny koszt leczenia tralokinumabem jednego pacjenta.

Parametr	Wartość		Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

2.4.2 Koszt technologii opcjonalnych

W ramach programu lekowego B.124 Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20) aktualnie refundowany jest dupilumab (Dupixent®) oraz upadacytynib (Rinvoq®). Koszt 1 amp.-strzyk. dupilumabu oraz 1 mg upadacytynibu obliczono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 (Obwieszczenie MZ; Tab. 20).

Biorąc pod uwagę dawkowanie dupilumabu i upadacytynibu oszacowano roczny koszt leczenia jednego pacjenta (Tab. 22). U młodzieży w wieku od 12 do 17 lat dawka dupilumabu zależy od masy ciała. U pacjentów ważących poniżej 60 kg, dawka początkowa dupilumabu wynosi 400 mg, a kolejne dawki podawane co dwa tygodnie wynoszą 200 mg. U pacjentów z wagą 60 kg lub powyżej, dawka początkowa wynosi 600 mg, a kolejne dawki 300 mg. Dupilumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych (ChPL Dupixent®). U młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę u młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg. Upadacytynib podawany jest doustnie (ChPL Rinvoq®).

Zgodnie z wytycznymi cyklosporyna, powinna być rozważana u dzieci tylko w ciężkich przypadkach AZS przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem ze względu na ograniczone dane naukowe. Metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna są zalecane w ciężkich postaciach AZS, jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. Wszystkie wymienione leki stosowane są poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*). Żaden z leków nie został zarejestrowany w AZS, a dowody kliniczne na skuteczność terapii z ich zastosowaniem są ograniczone i cechują się niską jakością. Wymienione leki immunosupresyjne nie są refundowane przez NFZ. W związku z tym, że obecnie w Polsce nie ma technologii refundowanej w leczeniu [REDAKTOWANE] AZS, jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również rozważyć najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*), rozumiane jako kontynuację dotychczasowego leczenia, w tym stosowanie

emolientów, miejscowych kortykosteroidów lub leków przeciwhistaminowych (według wytycznych klinicznych stosowane w przypadku gdy standardowe leczenie miejscowymi kortykosteroidami i emolientami nie jest wystarczające), czy inhibitorów kalcyneuryny tj. takrolimusu i pimekrolimusu (obecnie nie refundowane we wskazaniu AZS, jednak zalecane przez wytyczne kliniczne). Tralokinumab nie zastąpi w pełni stosowanych miejscowo kortykosteroidów, bowiem stanowią one dopełnienie terapii ogólnoustrojowej. U dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w AZS (APD 2023). Najlepsze leczenie podtrzymujące jest stosowane również w trakcie terapii dupilumabem. Mając powyższe na uwadze założono, że koszt najlepszej dostępnej terapii nie będzie kosztem różnicującym.

Tab. 20 Koszt technologii opcjonalnych (Obwieszczenie MZ 2022).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba amp.-strzyk. w opakowaniu	Koszt 1 amp.-strzyk. dla NFZ [zł]
Dupixent®, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	4 884,93	5 129,18	5 129,18	2	2 564,59
Dupixent®, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę	4 884,93	5 129,18	5 129,18	2	2 564,59
Upadacitinibum	Rinvoq®, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	3 341,52	3 508,60	3 508,60	420	8,35

Tab. 21 Roczna liczba dawek dupilumabu i upadacytynibu na jednego pacjenta.

Rok terapii	Dupilumab	Upadacytynib
1. Rok leczenia	27	365
2. Rok leczenia	26	365

Tab. 22 Roczny koszt leczenia dupilumabem i upadacytynibem jednego pacjenta.

Parametr	Dupilumab - wartość	Upadacytynib - wartość	Źródło
Koszt NFZ za 1 amp.-strzyk./mg [zł]	2 564,59/amp.-strzyk.	8,35/mg	Wg Obwieszczenia MZ
1. rok leczenia z dawkowaniem początkowym [zł]	69 243,93	45 737,11	Oszacowanie z uwzgl. danych w Tab. 21.
2. rok leczenia - kontynuacja [zł]	66 679,34	45 737,11	

2.4.3 Koszt leczenia w programie B.124

Na koszt leczenia w PL B.124 składa się koszt świadczenia związanego z kwalifikacją do PL. Ponadto pacjent będący w programie lekowym odbywa regularne porady ambulatoryjne związane z monitorowaniem stanu zdrowia oraz uzyskaniem recepty na kontynuację terapii.

Liczbę porad określono na podstawie:

- zapisów PL B.124,
- ChPL podawanych leków,
- oraz możliwości rozliczenia świadczeń w PL.

Pacjent zakwalifikowany do PL otrzymuje pierwsze podanie leku w ramach porady ambulatoryjnej, podczas której zostaje poinstruowany jak samodzielnie wykonywać podanie leku. Zgodnie z ChPL lek podawany jest podskórnie i pacjent może podawać lek samodzielnie po przekazaniu przez personel medyczny informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania (ChPL Adtralza®, ChPL Dupixent®). Porady w pierwszym roku odbywają się zgodnie z harmonogramem programu lekowego, tj. po 16 tyg., a następnie co 3 miesiące. Zgodnie z zarządzeniem 160/2022/DGL świadczeniodawca może rozliczyć w ramach programu lekowego B.124 poradę ambulatoryjną związaną z wykonaniem programu. Założono 4 porady ambulatoryjne na rok. Koszt monitorowania stanu zdrowia to również koszt diagnostyki w PL. Koszt świadczeń w programie lekowym przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23 Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.124 (Zarządzenie 119/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy [zł]*	Liczba świadczeń w roku	Roczny koszt [zł]
5.08.08.0000164	Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry	358,00	358,00	ryczałt roczny	358,00
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	4	432,64

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym młodzi pacjenci z ██████████ AZS leczeni są dupilumabem oraz upadacytynibem w ramach programu lekowego B.124, co wiąże się z generowaniem kosztów leku, wizyt związanych z podaniem dożylnym leku i monitorowaniem leczenia w przypadku dupilumabu. Upadacytynib ma postać tabletek przyjmowanych doustnie w związku z czym koszty związane z podaniem leku nie są generowane. Obecnie brak jest dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów młodych leczonych w ramach PL B.124, ponieważ do listopada 2022 roku, do leczenia w ramach PL B.124 kwalifikowani byli wyłącznie dorośli pacjenci z

ciężką postacią AZS, a jedynym lekiem dostępnym w PL był dupilumab. Od listopada 2022 roku, PL B.124 rozszerzono o populację dzieci oraz dodano dwa nowe leki - upadacytynib i baricytynib. Zgodnie z zapisami PL, dupilumab może być stosowany u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej, zaś upadacytynib u chorych w wieku 12 lat i powyżej. Baricytynib nie jest lekiem stosowanym we wnioskowanej populacji - może być podawany dorosłym w wieku \geq 18 lat (Obwieszczenie MZ). Należy podkreślić, że obecnie pacjenci pediatryczni, w ramach PL B.124 mogą być leczeni preparatami o różnych mechanizmach działania. Dupilumab jest lekiem biologicznym - w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, a włączony w listopadzie 2022 roku upadacytynib to inhibitor kinazy JAK (ChPL Dupixent®, ChPL Rinvoq®).

W związku z powyższym udział procentowy każdego z leków stosowanych w PL B.124, które mogą być podane w populacji zgodnej z wnioskowaną, oszacowano na podstawie prognoz marketingowych dostarczonych przez wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci populacji docelowej (trzy warianty liczebności populacji docelowej - podstawowy, minimalny oraz maksymalny):

- z AZS [REDACTED] zostaną włączeni do PL w pierwszym roku (dynamika wchodzenia do PL równa 100%),
- z AZS [REDACTED] będą stopniowo włączani do programu lekowego - w I roku do PL włączonych zostanie [REDACTED] pacjentów. Populacja docelowa pacjentów z umiarkowanym AZS zostanie osiągnięta w II roku.

Wyznaczono roczny udział dupilumabu oraz upadacytynibu w leczeniu pacjentów z [REDACTED] AZS ([REDACTED]). [REDACTED]

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji docelowej (porównaj Tab. 9, Tab. 27 oraz [REDACTED]; podsumowanie liczebności populacji docelowej w zależności od wariantu - [REDACTED]). Oszacowanie populacji docelowej w wariantcie minimalnym zróżnicowano w porównaniu do wariantu podstawowego przyjmując alternatywne założenia co do odsetka pacjentów leczonego systemowo odnotowanego w 2020 roku zamiast 76,28% raportowanego w 2019 roku. Oszacowanie populacji docelowej w wariantcie maksymalnym zróżnicowano w porównaniu do wariantu podstawowego przyjmując alternatywne założenia dotyczące również odsetka pacjentów leczonych systemowo - testowanie 89,58% pacjentów (odsetek z lat 2014 - 2020).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

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

[Redacted]

2.6 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające:

- zmianę częstości stosowania schematu podawania tralokinumabu 300 mg Q4W u pacjentów włączonych do programu lekowego (Tab. 29).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym zgodnie z założeniami przedstawionymi w poniższej tabeli, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu nowym podstawowym analizy.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka tralokinumabu dla dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych to dawka początkowa 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co dwa tygodnie drogą wstrzyknięcia podskórnego (ChPL Adtralza®). Wstrzyknięcie może podać sobie sam pacjent, dlatego nie wliczano w tym przypadku kosztów podania. W modelu uwzględniono również możliwość, w której część pacjentów po 16 tyg. leczenia może zmniejszyć częstotliwość podań dawki do dawkowania co 4 tygodnie (Q4W). Na podstawie wyników badania ECZTRA-6, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tralokinumabu u młodzieży w porównaniu z placebo założono, że 13,9% pacjentów po 16 tyg. przejdzie na dawkowanie co 4 tygodnie (ECZTRA-6). W badaniu ECZTRA-6 badano skuteczność alternatywnego dawkowania tralokinumabu. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego w postaci terapii miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie (Q2W) lub w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie (Q4W) do 52. tygodnia badania. Odsetek pacjentów z AZS [redacted] leczonych tralokinumabem, u których wystąpiła odpowiedź EASI-75 lub IGA 0-1 po 16 tyg. leczenia wyniósł 27,8% (27/97) (ECZTRA-6). W badaniu ECZTRA-6 dawkowanie tralokinumabu Q4W badano u połowy pacjentów, u których wystąpiło ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych (randomizacja w stosunku 1:1). Analogiczne założenie przyjęto w niniejszej analizie, a więc stosowanie dawkowania Q4W założono u połowy chorych odpowiadających na leczenie (zgodnie z wynikami badania ECZTRA-6), co dało 13,9% pacjentów, a co należy przyjąć jako założenie konserwatywne.

Tab. 29. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
1a	Częstość stosowania tralokinumabu wg schematu 300 mg Q4W po 16 tyg. leczenia tralokinumabem	13,9%	27,8%	Założenie częstości stosowania schematu leczenia tralokinumabem Q4W wg badania ECZTRA-6.

2.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.2).

Obecnie lek Adtralza® dla młodzieży w wieku 12 - 17 lat z AZS [REDACTED] nie jest refundowany. Część z docelowej grupy pacjentów, tj. pacjenci z [REDACTED] AZS:

- w wieku 6 lat i powyżej są leczeni dupilumabem (Dupixent®),
- w wieku 12 lat i powyżej są leczeni upadacytynibem (Rinvoq®)

w ramach programu lekowego B.124. Koszty terapii lekami immunosupresyjnym pokrywa pacjent, nie stanowią więc one kosztu dla NFZ.

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3 Scenariusz minimalny

[Redacted content]

3.4 Scenariusz maksymalny

[Redacted content]

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu tralokinumabu (Adtralza®) w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] Analizę kosztów terapii lekiem Adtralza® przeprowadzono na tle kosztów terapii dupilumabem (Dupixent®) oraz upadacytynibem (Rinvoq®), stanowiącym aktualny standard leczenia w populacji młodzieży z [REDACTED] AZS.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o oszacowania przeprowadzone przez AOTMiT na podstawie danych dla pacjentów dostępnych w bazie LEK i opublikowanych w AWA Rinvoq 2022/011. Oszacowania te (metoda III) dotyczą łącznej liczby pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS [REDACTED] w latach 2014 - 2020. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.124 zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 oraz koszty programu lekowego. Nie analizowano innych kosztów ze względu na brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji tralokinumabu (Adtralza®) i leczenie [REDACTED] dupilumabem (Dupixent®) i [REDACTED] upadacytynibem (Rinvoq®) oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację leku Adtralza® w populacji młodzieży [REDACTED], spełniających kryteria włączenia do programu lekowego oraz rozszerzenie refundacji dupilumabu i upadacytynibu w ramach programu lekowego na populację młodzieży z [REDACTED]. Założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej z AZS [REDACTED] zostaną włączeni do PL w pierwszym roku. Założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z umiarkowanym AZS - w I roku do PL włączonych zostanie [REDACTED] pacjentów. Populacja docelowa pacjentów z umiarkowanym AZS zostanie osiągnięta w II roku. Założono, że wprowadzenie nowego leku do programu lekowego spowoduje zmniejszenie liczby pacjentów [REDACTED] leczonych dupilumabem w horyzoncie analizy. Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego spowoduje zmniejszenie udziału dupilumabu do [REDACTED] w I roku, aby w II roku osiągnąć wraz z tralokinumabem równy udział w populacji pacjentów [REDACTED], wynoszący [REDACTED]. Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego nie wpłynie na liczbę pacjentów [REDACTED] leczonych upadacytynibem w horyzoncie analizy. Udział upadacytynibu [REDACTED] w I i II roku analizy będzie stały i wyniesie [REDACTED]. Założono także, że udział poszczególnych leków w leczeniu pacjentów z AZS [REDACTED] będzie stały i wyniesie [REDACTED]

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie oszacowania przeprowadzonego przez AOTMiT na podstawie danych dla pacjentów dostępnych w bazie LEK i opublikowanego w AWA Rinvoq 2022/011. Oszacowania te dotyczą łącznej liczby pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS [REDACTED] w latach 2014 - 2020. Wydaje się to być optymalnym podejściem biorąc pod uwagę rozpiętość oszacowania wielkości populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana oraz fakt, że metodę szacowania przeprowadzoną przez analityków uznano za najbardziej wiarygodne, co podkreśla także AOTMiT. Obecnie brak jest badań epidemiologicznych nad AZS dotyczących wnioskowanej populacji młodzieży. Badanie ECONOMICAD jest w chwili obecnej jedynym badaniem odnoszącym się do polskiej populacji pacjentów z AZS, jednak dotyczy ono populacji pacjentów dorosłych [REDACTED].

Parametrem cechującym się niepewnością w analizie była również liczba pacjentów [REDACTED] stosujących dupilumab i upadacytynib w programie lekowym. Leczenie młodzieży [REDACTED] w ramach programu lekowego B.124 możliwe jest od listopada 2022 roku, w związku z czym brak jest dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Zrezygnowano z prognozowania liczby pacjentów w programie lekowym B.124 na podstawie historycznych danych pochodzących z innych programów lekowych. Jak wskazują analitycy Agencji ekstrapolacja udziałów w rynku pomiędzy różnymi wskazaniami i sytuacją refundacyjną nie jest prawidłowym postępowaniem (AWA Tecentriq 2022/028). Założenia w niniejszej analizie oparto na prognozach marketingowych wnioskodawcy posiadającym wiedzę o liczbie ośrodków, klinicystów i potencjalnej liczbie pacjentów, która może zostać przez nich zakwalifikowana do programu.

Zgodnie z ChPL Adtralza® tralokinumab może być stosowany w alternatywnym schemacie 300 mg Q4W u pacjentów, u których po 16 tyg. stosowania tralokinumabu w dawce 300 mg Q2W

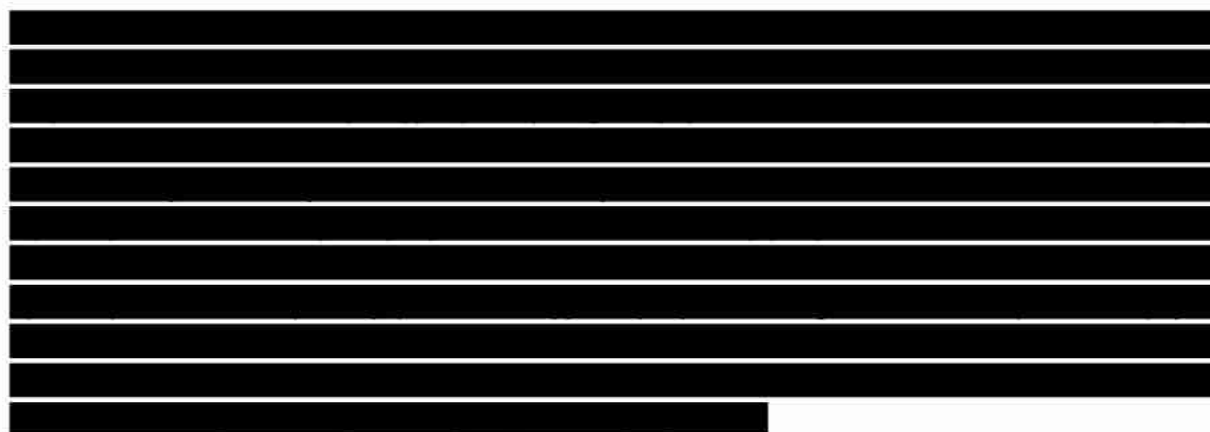
wystąpiło ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych. Odsetek pacjentów, którzy po 16 tyg. leczenia będą stosować schemat dawkowania Q4W określono na podstawie danych z badania ECZTRA-6. W badaniu ECZTRA-6 badano skuteczność alternatywnego dawkowania tralokinumabu. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego w postaci terapii miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie (Q2W) lub w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie (Q4W) do 52. tygodnia badania. Odsetek pacjentów [REDACTED] leczonych tralokinumabem, u których wystąpiła odpowiedź EASI-75 lub IGA 0-1 po 16 tyg. leczenia wyniósł 27,8% (27/97) (ECZTRA-6). W badaniu ECZTRA-6 dawkowanie tralokinumabu Q4W badano u połowy pacjentów, u których wystąpiło ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych (randomizacja w stosunku 1:1). Analogiczne założenie przyjęto w niniejszej analizie, a więc stosowanie dawkowania Q4W założono u połowy chorych odpowiadających na leczenie (zgodnie z wynikami badania ECZTRA-6), co dało 13,9% pacjentów, a co należy przyjąć jako założenie konserwatywne. Wydaje się być mało prawdopodobnym by klinicyści zdecydowali się na stosowanie zmniejszonego dawkowania u wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie, biorąc pod uwagę krótkie doświadczenie ze stosowania leku Adtralza® w wąsko sprecyzowanej populacji pacjentów z AZS.

W celu zaadresowania niepewności wyżej wymienionych założeń co do wielkości populacji docelowej oraz innych parametrów uwzględnionych w analizie, zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny).

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski



7 Aneks

7.1 Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu

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

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

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

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

7.2 Projekt programu lekowego

[Redacted header bar]

[Redacted title]		
[Redacted column 1 header]	[Redacted column 2 header]	[Redacted column 3 header]
[Redacted content 1]	[Redacted content 2]	[Redacted content 3]

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

7.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 39. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2012 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ◦ docelowej, wskazanej we wniosku; ◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
<ul style="list-style-type: none"> ◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; 	Rozdział 2.1.2
<ul style="list-style-type: none"> ◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.3; Tab. 11
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.1.4; [REDAKT]
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.1 [REDAKT]
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.4.1.1
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano

<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego Instrumentu dzielenia ryzyka 	
<p>§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	Rozdział 2.4.1.1
<p>§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2 Populacja dorosłych z AZS [redacted] na podstawie badania Economedica (Jahnz-Różyk 2020) i wielkości populacji dorosłych w Polsce na dzień 30.06.2022 roku (GUS 2022).	9
Tab. 3 Liczba osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 - 18 lat z AZS [redacted] w Polsce oszacowana przez AOTMiT na podstawie danych NFZ (Metoda III; AWA Rinvoq 2022/011).....	10
Tab. 4. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 5. Liczba pacjentów z AZS, u których zrealizowano recepty na technologie sugerujące obecność AZS [redacted].	11
Tab. 6 Odsetek chorych w wieku 12 - 18 lat z AZS [redacted], w populacji pacjentów wyselekcjonowanych metodą III.	12
Tab. 7 Odsetek pacjentów z AZS [redacted], leczonych ogólnoustrojowo w Polsce latach 2014 - 2020.	13
Tab. 8 Odsetek pacjentów z AZS [redacted].	14
[redacted]	15
[redacted]	16
Tab. 11. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	16
[redacted]	18
[redacted]	18
Tab. 14 Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.....	20
[redacted]	22
[redacted]	22
Tab. 17 Częstość odpowiedzi na leczenie po 16 tyg. leczenia tralokinumabem w badaniach ECZTRA-6.	22
Tab. 18 Roczna liczba dawek 300 mg tralokinumabu w zależności od przyjętego schematu dawkowania.	23
Tab. 19 Roczny koszt leczenia tralokinumabem jednego pacjenta.	23
Tab. 20 Koszt technologii opcjonalnych (Obwieszczenie MZ 2022).	24
Tab. 21 Roczna liczba dawek dupilumabu i upadacytynibu na jednego pacjenta.	24
Tab. 22 Roczny koszt leczenia dupilumabem i upadacytynibem jednego pacjenta.	24
Tab. 23 Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.124 (Zarządzenie 119/2022/DGL).	25

[REDACTED]	26
[REDACTED]	27
[REDACTED]	27
[REDACTED]	29
[REDACTED]	30

Tab. 29. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości..... 31

[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	45
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52

Tab. 39. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)..... 58

Bibliografia

- AK 2023** [redacted] Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat. Analiza kliniczna. Warszawa 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2023** [redacted] Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2023.
- AWA Cibingo 2022/078** Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 78/2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/078/AWA/78_AWA_OT.4231.39.2022_Cibingo_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 17.01.2023]
- AWA Dupixent 2021/085** Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 85/2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/AWA/85_AWA_OT.4231.28.2021_Dupixent_AZS_BIP.pdf [dostęp: 17.01.2023]
- AWA Olumiant 2022/24** Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 24/2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7685-24-2022-zlc> [dostęp: 17.01.2023]
- AWA Rinvoq 2022/011** Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 11/2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7654-11-2022-zlc> [dostęp: 19.12.2022]
- AWA Tecentriq 2022/028** Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 28/2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/2022%2005%2010%200T%20AWA%20Tecentriq%20OT.4231.17.2022%20BIP%20dokreslony_REOPTR.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- ChPL Adtralza®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- ChPL Dupixent®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- ChPL Rinvoq®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- Davis 2018** Davis GA. CVS/Caremark Dermatology Expert Panel Discussion; 2018 AMCP Presentation
- ECZTRA-6** Dane z badania ECZTRA-6 - data on file
- GUS 2022** Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2022). Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2022 roku [dostęp: 21.10.2022]
- Jahnz-Różyk 2020** Jahnz-Różyk K, Samoliński B, Czarnecka-Operacz M et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economica AD; JHPOR* 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
- MZ 2021** Rozporządzenie 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.

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 18.01.2023]
Ustawa refundacyjna 2011	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)
Zarządzenie 160/2022/DGL	Zarządzenie Nr 160/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1602022dgl,7594.html [dostęp: 19.12.2022]