



IGNORANTIA NOCET

Poteligeo[®] (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma Sp. z o.o.

Warszawa, 15.12.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 15.12.2023 r. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.42.2023.10.KD. Pierwotnie analiza została zakończona 14.07.2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Zdefiniowanie populacji;• Oszacowanie wielkości populacji docelowej;• Opracowanie możliwych scenariuszy;• Aspekty etyczne i społeczne
	<ul style="list-style-type: none">• Kontrola jakości;

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	13
2. Analiza wpływu na budżet.....	13
2.1. Metodyka analizy	13
2.2. Horyzont czasowy	15
2.3. Perspektywa	15
2.4. Scenariusze porównywane	16
2.5. Populacja	17
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	17
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	21
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	27
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	28
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	30
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	30
2.6. Analiza kosztów	30

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz terapii w ramach komparatora	32
2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej oraz terapii w ramach komparatora	44
2.6.3. Modelowanie kosztów	46
2.6.4. Podsumowanie kosztów	49
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	51
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	54
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	54
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	54
3. Analiza wrażliwości	60
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	74
5. Aspekty etyczne i społeczne	74
6. Ograniczenia.....	77
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	80
8. Załączniki	83
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...83	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....83	
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....86	
9. Spis tabel	87
10. Spis rysunków	90
11. Bibliografia.....	91

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
aGvHD	ang. <i>Acute Graft Versus Host Disease</i> – ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi
aHSCT	ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aSCT	ang. <i>allogenic stem cell transplant</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b/d	brak danych
BEX	beksaroten
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BV	brentuksymab vedotin
cGvHD	ang. <i>Chronic Graft Versus Host Disease</i> – przewlekła postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi
CHOP	schemat chemioterapii (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (vincristine sulfate), Prednisone)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CTCL	ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i> – chłoniaki skórne z komórek T
DA EPOCH	schemat chemioterapii (Etoposide, Cyclophosphamide, Prednisone, Oncovin (vincristine sulfate), Hydroxydaunorubicin, DA – <i>dose adjusted</i>)
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECM	ang. <i>Established Clinical Management</i> – aktualna praktyka kliniczna
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
GvHD	ang. <i>Graft Versus Host Disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HCG	ang. <i>human chorionic gonadotrophin</i> – ludzka gonadotropina kosmówkowa
HES	ang. <i>Hospital Episode Statistics</i> – dane statystyczne leczenia szpitalnego
HLA	ang. <i>human leucyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IPCW	ang. <i>inverse probability of censoring weighting</i> – metoda ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństwa

Skrót	Rozwinięcie
IS	istotność statystyczna
ISCL	ang. <i>International Society for Cutaneous Lymphoma</i> – międzynarodowe towarzystwo ds. chłoniaków skórnych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
K-M	Kaplana-Meiera
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
mc	miesiąc
MOG	mogamulizumab
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NTFS	ang. <i>Next treatment-free survival</i> – przeżycie bez kolejnej terapii
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
pcALCL	ang. <i>Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma</i> – pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PH	ang. <i>proportional hazard</i> – proporcjonalność hazardu
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PUVA	ang. <i>Psolaren Ultra Violet Activation</i> - leczenie światłem ultrafioletowym typu A z wykorzystaniem fotouczulacza – psolarenu
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
ToT	ang. <i>time on treatment</i> – czas leczenia
TSE	ang. <i>two-stage estimation</i> – dwuetapowa estymacja, wykorzystana w metodzie korekty <i>cross-over</i>
TSEBT	ang. <i>Total Skin Electron Beam Therapy</i> - naświetlanie wiązką elektronów skóry całego ciała
TSI	ang. <i>Total Skin Irradiation</i> – naświetlanie całego ciała
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Poteligeo® (mogamulizumab, MOG) w leczeniu chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy dorośli chorzy:

- dorośli chorzy na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC)¹, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego.
- z zespołem Sézary'ego, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sézary'ego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki – ziarniniak grzybiasty (MF) oraz zespół Sézary'ego (SS) stanowią choroby przewlekłe o nawracającym przebiegu. Chorzy w zaawansowanym stadium MF (powyżej IIB) najczęściej doświadczają szybkiego postępu choroby i drastycznie pogarsza się ich rokowanie. Zespół Sézary'ego mimo, że należy do znacznie rzadziej (w porównaniu z MF) występującego podtypu chłoniaków skórnych z komórek T, charakteryzuje się też dużo gorszym prognozowanym czasem przeżycia. Ze względu na rzadki charakter choroby i brak badań klinicznych potwierdzających skuteczności opcji terapeutycznych, które mogłyby być

¹ TNMB – *klasyfikacja tumor–nodes–metastasis–blood*, ISCL – ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma* – międzynarodowe towarzystwo ds. chłoniaków skórnych, EORTC - ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka

zastosowane u chorych, brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i w praktyce klicznej wykorzystywane są różnorodne opcje o niewystarczającej skuteczności.

Obecnie stosowane terapie nie przynoszą trwałej remisji, a u chorych następuje nawrót objawów choroby. U pacjentów konieczne jest więc stosowanie kolejnych opcji terapeutycznych o niższej efektywności, co wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, stresem oraz częstymi wizytami lekarskimi, wpływając na jakość życia chorych. To z kolei, stanowi również bardzo duże obciążenie dla opiekunów chorych, w kwestii obszarów zarówno fizycznych, jak i psychicznych, ze względu na przewlekły charakter choroby.

Jedyną opcją, która może doprowadzić chorego do wyleczenia jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. By jednak móc zastosować tę opcję terapeutyczną, konieczna jest wcześniejsza terapia, która zapewni odpowiednią odpowiedź na leczenie. Przeszczepienie aSCT nie może przy tym jednak być zastosowane u znaczącego odsetka chorych ze względu na wysokie ryzyko toksyczności, śmierci oraz wznowy (zaleca się przeszczepienia u wybranych grup chorych). Najbardziej istotną rolą w terapii MF/SS jest przedłużenie remisji, uniknięcie toksyczności terapii oraz zmniejszenia obciążenia symptomami choroby. W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na terapię w leczeniu CTCL (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*, chłoniaki skórne z komórek T), które będą ukierunkowane na wszystkie z miejsc potencjalnie zajętych chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie.

Dlatego tak bardzo obiecująca u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie jest innowacyjna terapia mogamulizumabem, wpływająca istotnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz odsuwająca w czasie zastosowanie kolejnych linii leczenia. Tym samym terapia zdecydowanie polepsza jakość życia chorych. Istotne jest, że mogamulizumab jako jedyny wykazuje potwierdzenie skuteczności w leczeniu chorych z SS (inne stosowane w tej chorobie terapie, nie miały przeprowadzonych badań dla tej grupy pacjentów).

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której mogamulizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych na ziarniniaka grzybiastego oraz chorych z zespołem Sézary'ego stosowane są terapie – beksaroten, brentuksymab vedotin oraz uwzględnione w ramach zbiorczego komparatora ECM – aktualnej praktyki klinicznej (metotreksat, interferon alfa-2a, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, doksorubicyna, etopozyd, DA EPOCH, CHOP, TSEBT). Zarówno beksaroten, jak i brentuksymab vedotin to substancje dostępne w ramach programu lekowego, traktowane oddzielnie, jednak ze względu na ograniczoną liczbę dowodów pozwalających na wyodrębnienie skuteczności stosowanych wszystkich opcji terapeutycznych, skuteczność BEX została uwzględniona na równą skuteczności komparatora zbiorczego ECM. Przyjęte podejście podyktowane jest ograniczoną liczbą dowodów dla wszystkich dostępnych komparatorów stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej, i spójne jest z podejściem przedstawionym w *Analizie ekonomicznej*.

W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której mogamulizumab stosowany w leczeniu chorych z MF oraz SS będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu diagnostyki, monitorowa i oceny skuteczności leczenia, kosztu leczenia w kolejnych liniach, kosztu leczenia działań niepożądanych, kosztu przeszczepień aSCT oraz kosztów opieki paliatywnej.

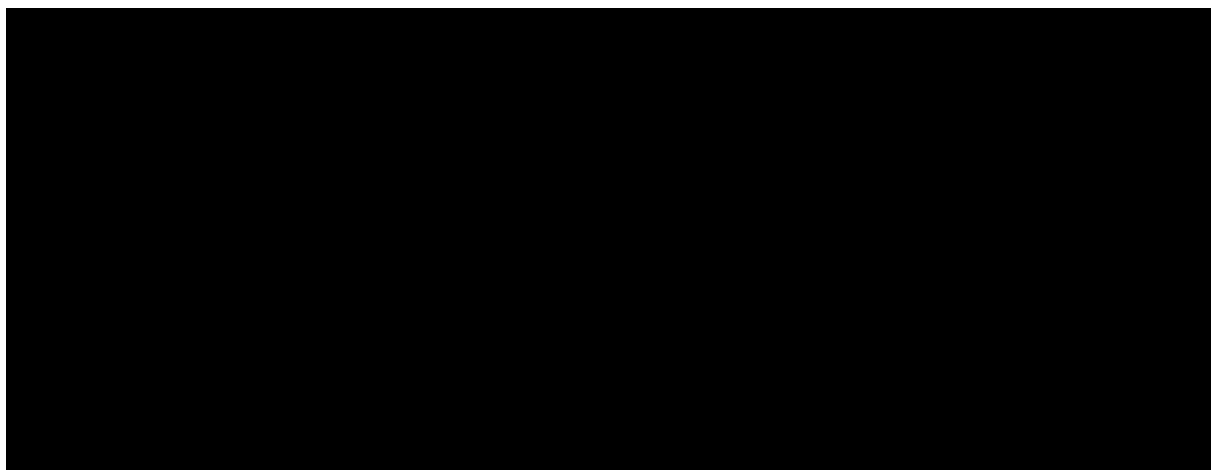
W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-

letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

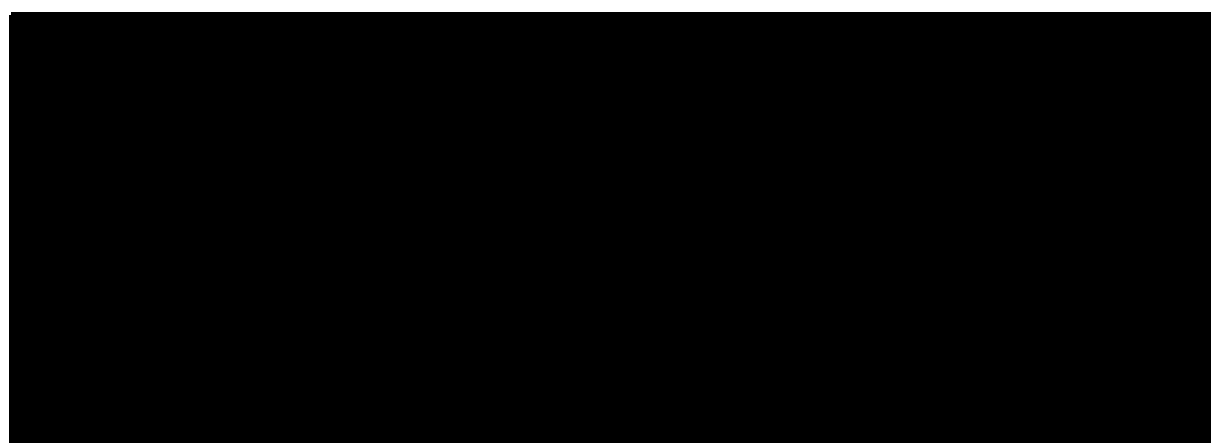
Oszacowanie populacji



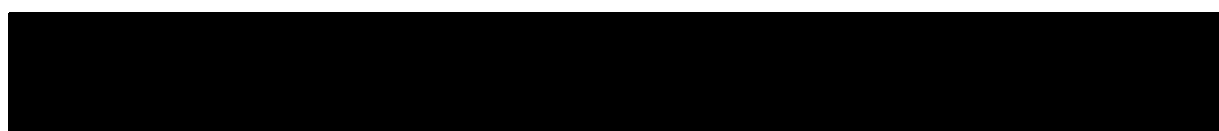
Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

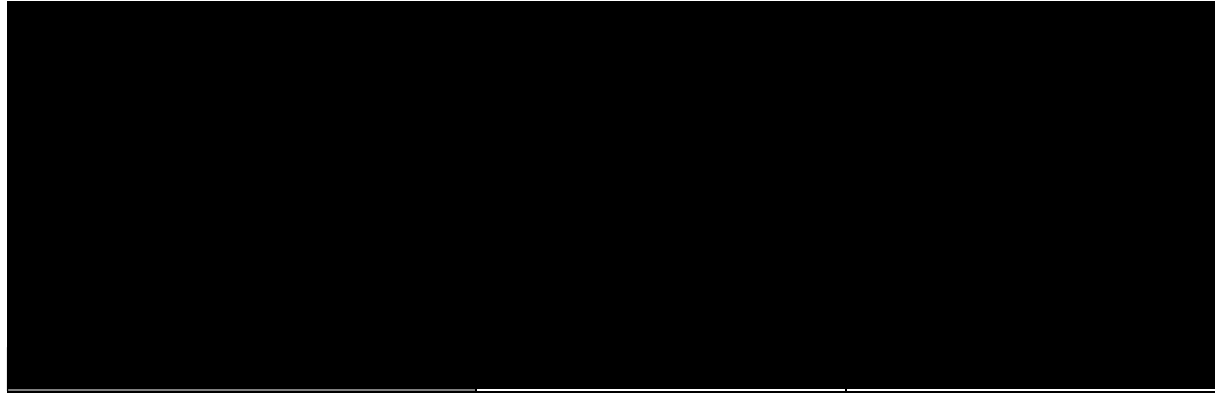


Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

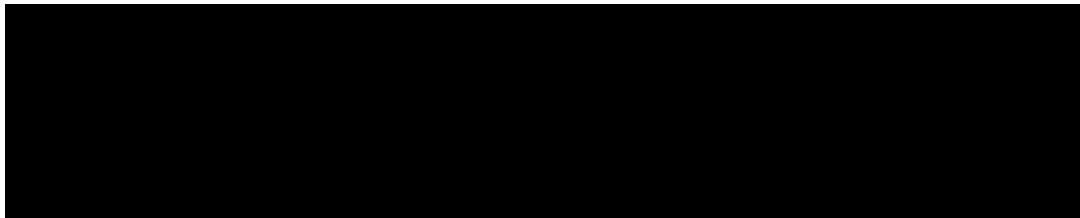


Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS





Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy (zarówno w wersji z RSS, jak i bez RSS) mają następujące parametry / scenariusze:



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu mogamulizumabu (Poteligeo®) do finansowania w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli jedynie wykorzystywać chemioterapię niskiej skuteczności, niegwarantującą remisji bądź prowadzącą do szybkich nawrotów choroby, będą mogli skorzystać ze skutecznej terapii Poteligeo®.



[REDACTED]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Poteligeo® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych. Dla analizowanej populacji chorych z chorobą rzadką MF oraz SS, dostępne opcje terapeutyczne nie zapewniają skutecznej opcji trwałej remisji choroby, u części chorych (zwłaszcza z SS) stosowane są terapie, które nie mają potwierdzenia w badaniach klinicznych, dlatego też finansowanie technologii innowacyjnej terapii jaką jest mogamulizumab jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Poteligeo® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych:

- dorośli chorzy na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC), u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego.
- z zespołem Sézary'ego, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sézary'ego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Poteligeo® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.



3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

■ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych - terapii stosowanych w ramach komparatora zbiorczego, aktualnej praktyki klinicznej ECM, tj. (metotreksat, interferon alfa-2a, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, doksorubicyna, etopozyd, prednizon, DA EPOCH, CHOP, TSEBT)², beksarotenu oraz brentuksymabu vedotin. Beksaroten oraz ECM w niniejszej analizie (jak również w *Analizie ekonomicznej*) traktowane są formalnie jako oddzielne komparatory. Jednak ze względu na założoną tę samą skuteczność obu opcji, tj. ECM oraz BEX, przybliżoną ramieniem worinostatu z badania *MAVORIC*, oszacowania w modelowaniu niniejszej *Analizy wpływu na budżet* technicznie uwzględniają estymacje BEX/ECM łącznie biorąc pod uwagę rozdział stosowania wszystkich wskazywanych opcji ECM oraz BEX ■■■■■

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.

² ■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2024. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny³)

³ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

-
- oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

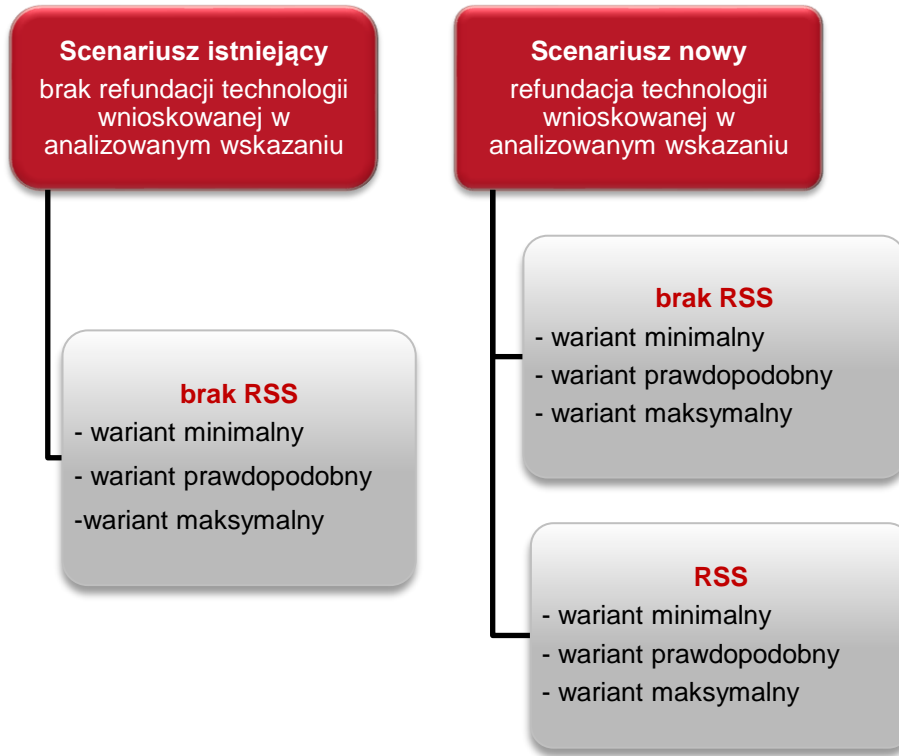
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Poteligeo*®, mogamulizumab wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.

Ziarniniak grzybiasty (MF, ICD-10: C84.0) stanowi jeden z najczęstszych podtypów pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T - CTCL (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma* – chłoniaki skórne z komórek T). Ta postać występuje głównie u dorosłych chorych, nieznacznie częściej u mężczyzn, z medianą diagnozy występującą w wieku 55-60 lat [Sokołowska-Wojdyło 2013].

Zespół Sézary'ego stanowi agresywniejszą odmianę CTCL (w odniesieniu do MF). Jest jednak również nowotworem znacznie rzadziej występującym. Przy czym podobnie jak w przypadku ziarniniaka grzybiastego jest to nowotwór, który występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn, z medianą rozpoznania w okolicach 63 r.ż. [Sokołowska-Wojdyło 2013].

Przebieg kliniczny klasycznej postaci MF jest zwykle łagodny i przewlekły, ale całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe [PTOK 2020]. Rokowanie dla chorych z SS jest znacznie gorsze niż w przypadkach ziarniniaka grzybiastego (5-letnie przeżycie 88% vs 24%) [Sokołowska-Wojdyło 2013]. Jednak jak wskazano w publikacjach dotyczących przeżycia chorych w *Analizie ekonomicznej* oczekiwana długość przeżycia w bardzo dużej mierze zależy od stadium choroby. Oprócz samego stadium prognozowana długość życia chorych zależy więc również od rozległości zmian skórnych, zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych [Raport Targretin 2019]. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego znacząco pogarsza rokowanie, sprawiając, że średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji może wynosić ok. 11-36 miesięcy [AWA Adcetris 2019]

W literaturze brakuje dokładnych danych, które pozwoliłyby na wiarygodne określenie liczebności chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego. Dostępne są ogólne dane dla CTCL w *Krajowym Rejestrze Nowotworów* (KRN), jednak nie wszyscy raportują dane pacjenckie do tej bazy, a też nie wskazuje ona jasno chorych z MF/SS. Ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego to choroby rzadkie, a w Polsce nie są prowadzone dokładne rejestry chorych dla tych jednostek. Na podstawie danych KRN dla zachorowań i zgonów przypisanych dla kodu C84 (CTCL)⁴ można określić, że chorych z CTCL może być ok. 2 529 [KRN].

Zgodnie z danymi z 2019 roku, w Polsce na CTCL choruje około 2 000 osób [Hematoonkologia 2019a]. Według *Państwowego Instytutu Higieny*, współczynnik chorobowości dla chłoniaków skórnym z komórek T wynosi 1,6 na 100 000 osób. Co biorąc pod uwagę aktualną populację ogólną w Polsce wedle *Danych GUS* (37,827 mln), wskazywałoby, że tych chorych może być około 605. Dane z PZH odnoszą się jednak do chorobowości z 2004, mogą więc charakteryzować się niedoszacowaniem [PZH 2013].

⁴ Nie ma aktualnie na stronie KRN dostępnych danych dotyczących chorobowości. Uwzględniono zatem inny sposób oszacowania bazujący na różnicy pomiędzy rejestrowanymi zachorowaniami oraz zgonami. Wybrano przedział lat 2000 – 2020, ze względu na dostępność obu wskaźników dla tych lat. Jest to też dość szeroki przedział czasu, który może z dużym prawdopodobieństwem wychwycić populację chorych z CTCL (patrzac na mediany diagnozy MF i SS oraz przeżywalność chorych)

Dostępne dane wskazują na zróżnicowane odsetki występowania podtypów wskazywanych nowotworów, tj. chorych z MF oraz SS wśród populacji chorych z CTCL. Odsetek chorych z zespołem Sézary'ego wśród chorych na chłoniaki skórne z komórek T stanowi niewielką grupę, tj. od 3-5% [Sokołowska-Wojdyło 2013, Maryniak 2011, AE i BIA Targretin 2014]. Natomiast w przypadku ziarniniaka grzybiastego wskazywane są zdecydowanie wyższe odsetki tj. 25% - 50% chorych z CTCL [Sokołowska-Wojdyło 2013, Maryniak 2011, AE i BIA Targretin 2014, Raport Targretin 2019]. Niektóre źródła podają łączne, zdecydowanie wyższe wartości występowania MF/SS wśród chorych z chłoniakami skórnymi z komórek T, bo aż na poziomie 63% - 75% [Sokołowska-Wojdyło 2013, Studziński 2013, AE i BIA Targretin 2014]. Biorąc pod uwagę wszystkie wskazywane w literaturze dane, określono, że chorzy z MF/SS mogą stanowić średnio ok. 65% wszystkich chorych z CTCL. Uwzględniając ten odsetek i wskazywane w powyższym akapicie liczebności, chorych z MF/SS może być aktualnie od 396 do 1 655. Pośrodku tego przedziału plasuje się wskazywana przez eksperta klinicznego liczba chorych z MF – 880, określona przez niego na potrzeby wniosku refundacyjnego dla brentuksymabu [AWA Adcetris 2019].

Wyższe wartości wskazywane są w źródłach europejskich, np. w publikacji *Keto 2021*, w której prezentowana chorobowość w Finlandii dla 2016 r. wyniosła w przypadku MF 5,38 na 100 000 osób, a dla SS 0,36 na 100 000. Co w przeliczeniu na liczbę mieszkańców Polski wskazywałoby, że łącznie chorych z MF i SS może być ok. 2 171.

Dodatkowo w literaturze można również znaleźć dane dotyczące zapadalności. W przypadku CTCL wskaźnik zapadalności wynosi 0,6-0,8 w zależności od rozpatrywanego źródła [Sokołowska-Wojdyło 2013, PZH 2013, AE i BIA Targretin 2014]. Biorąc pod uwagę średni odsetek na podstawie wszystkich danych z literatury, nowych przypadków powinno być średnio ok. 0,73 / 100 000 rocznie. Uwzględniając wspomniany wcześniej średni odsetek chorych z MF/SS wśród CTCL (65%) i liczebność populacji generalnej w Polsce, rocznie na wspomniane jednostki chorobowe może zapadać ok. 179 chorych. Zgodnie z danymi KRN z 2020, zarejestrowano 231 zachorowań chorych na CTCL [KRN], z czego 65%, czyli 151 mogą stanowić chorzy z MF i SS. Ekspert wypowiadający się na potrzeby wniosku refundacyjnego dla brentuksymabu stwierdził natomiast, że chorych diagnozowanych rocznie z MF może być 110 [AWA Adcetris 2019].

Wskazani chorzy diagnozowani są na różnych etapach rozwoju choroby (szczególnie w przypadku MF). Zgodnie z danymi z publikacji *Sokołowska-Wojdyło 2016* dotyczącej leczenia polskich chorych beksarotenem, ok. 86% chorych z rozważanej populacji przed

zastosowaniem BEX było leczonych terapią systemową. Określenie takiego odsetka w odniesieniu do całej populacji chorych wydaje się niemożliwe, tym bardziej, że większość stosowanych opcji terapeutycznych u chorych charakteryzuje się niską skutecznością lub uzyskaniem krótkotrwałej odpowiedzi na leczenie i następujących po tym nawrotów choroby. Przy tym jedyną możliwość wyleczenia stanowi aSCT, który nie może być stosowany u wszystkich chorych. Większość chorych będzie więc prędzej, czy później stosowała kolejne terapie, większość więc w pewnym momencie mogłaby kwalifikować się zgodnie z *ChPL Poteligeo*® do terapii mogamulizumabem. Przybliżając jednak taką populację na ten moment, można posłużyć się wskazywanym odsetkiem 86% chorych z wcześniejszą terapią systemową.

W poniższej tabeli przedstawiono opisywane powyżej oszacowania.

Tabela 1.
Zebrane na podstawie literatury dane dotyczące chorobowości i zapadalności chorych na MF/SS wraz z oszacowaniem populacji, w której wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana

Populacja	Parametr	Wartość			
Chorobowość	C84 - CTCL, KRN	2 529	% MF/SS	65%	1 655
	C84 - CTCL, Hematoonkologia	2 000			1 309
	Chorobowość CTCL, PZH	605			396
	Chorobowość MF - dane epidemiologiczne Finlandia				2 035
	Chorobowość SS - dane epidemiologiczne Finlandia				136
	Chorobowość MF/SS - dane epidemiologiczne Finlandia (suma)				2 171
	Liczebność chorych z MF, opinia eksperta				880
	Liczba chorych z MF i SS, z wcześniejszą terapią				339 – 1 861
Zapadalność	Średnia zapadalność CTCL / 100 000	0,73	%MF/SS	65%	179
	Liczba nowych chorych z CTCL	231			151
	Liczba nowych zachorowań w trakcie roku MF, opinia eksperta				110
Populacja chorych, w której można by zastosować technologię wnioskowaną					339 – 1 861

Biorąc pod uwagę oszacowaną liczebność według chorobowości, chorych, którzy zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego mogliby zastosować mogamulizumab może być maksymalnie ok. 1 861 chorych. Oszacowanie to, jak wskazano powyżej, łączy się z jednak z dużą niepewnością.

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Poteligeo*®. Zawężenie populacji miało na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanych grup chorych. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) obejmuje, zgodnie z zawężeniem wedle proponowanych zapisów *Programu lekowego B.66*:

- dorosłych chorych na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC), u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego;
- dorosłych chorych z zespołem Sézary'ego, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sézary'ego.

Oszacowanie populacji docelowej nie powinno różnić się znacząco od uwzględnionej w ramach *ChPL Poteligeo*® gdyż zastosowane ograniczenia w ramach zapisów programu lekowego odnosi się przede wszystkim do ograniczenia stadium choroby MF (od IB), skali WHO 0-3, która obejmuje zbliżony zakres do kwalifikacji dla beksarotenu. Pozostałe kryteria, które również stanowią kryteria ogólne kwalifikacji z programu lekowego B.66 – tj. nieobecność ciężkich zakażeń czy istotnych schorzeń współistniejących, występowanie adekwatnej wydolności narządowej, czy brak przeciwwskazań ze względu na charakterystyki produktów, czy ciężę nie ograniczą populacji w istotny sposób.

[Redacted content]

2.5.2.1. Badanie kwestionariuszowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

2.5.2.2. Dane NFZ

CHORZY LECZENI W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Według danych NFZ, chorzy z refundacji beksaroteniem w ramach *Programu lekowego B.66* korzystali od 2016 r., natomiast brentuksymabem vedotin od 2020 r. Jak uwidoczniło w poniższej tabeli, liczba chorych otrzymujących BEX oscyluje na względnie stałym poziomie. Natomiast w przypadku BV po wstępnym skoku liczby chorych, dane z 2022 r. mogą sugerować wypłaszczenie trendu liczby leczonych pacjentów. Dodatkowo wskazania dla liczby leczonych chorych BV w ramach PL nie są wysokie, ale trzeba również pamiętać, że wskazywane liczebności mogą uwzględniać chorych z pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (pcALCL, ang. *Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma*), u których zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.66 BV* może być stosowany. Można jednak zauważyć wzrost łącznej liczby chorych leczonych w ramach programu B.66 od roku 2019.

Tabela 3.
Liczba chorych objętych programem B.66 według Sprawozdań NFZ

Substancja czynna	Liczba osób objętych programem						
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
BEXAROTENE	71	76	60	60	67	66	76
BRENTUXIMABUM VEDOTINUM	0	0	0	0	7	28	33
Suma	71	76	60	60	74	94	109

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Rysunek 2.



Tabela 4.



[REDACTED]

**CHORZY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII W RAMACH PL LUB CHORZY, KTÓRZY NIE
ZAKWALIFIKOWALI SIĘ DO LECZENIA W PL**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 5.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[Redacted table content]

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie substancja nie jest w Polsce stosowana.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

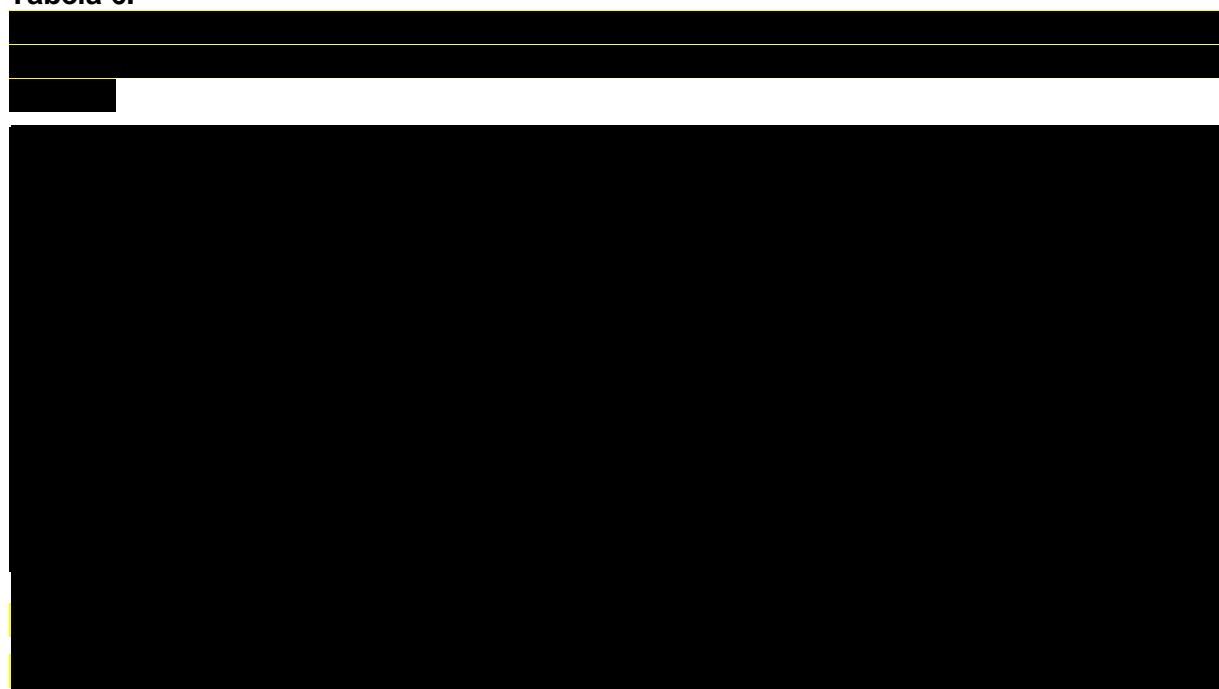
Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Poteligeo® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Udziały w rynku



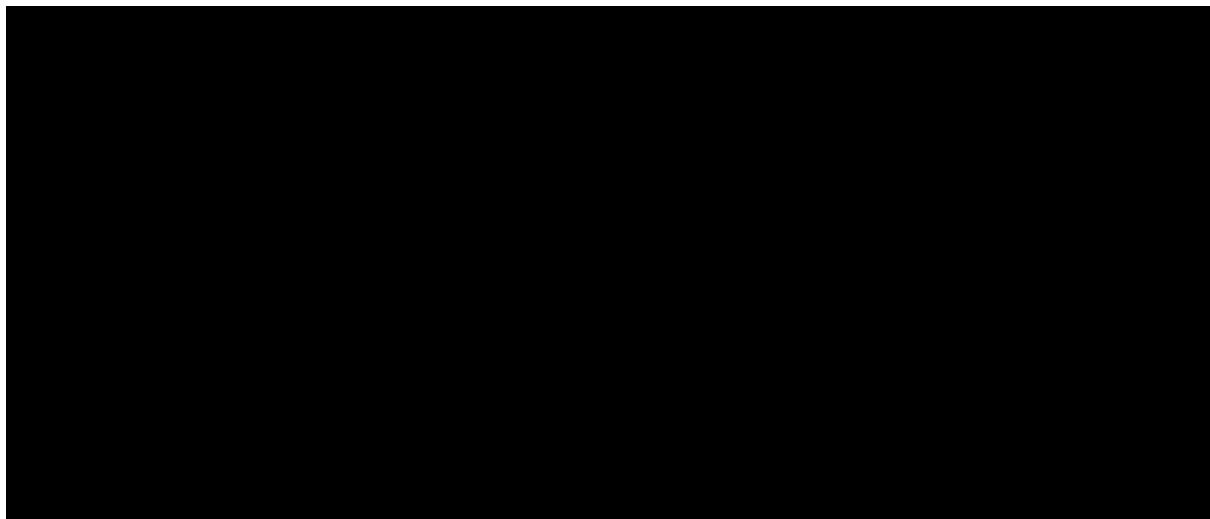
The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 6.



The table content is completely redacted with black bars.

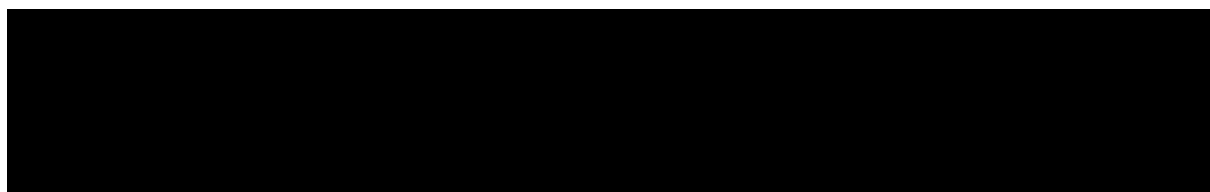
Tabela 7.
Udziały w odniesieniu do całego rynku populacji docelowej rynku



2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 8.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana



Wielkość dostaw mogamulizumab (Poteligeo®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji mogamulizumabu, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 9.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków (podawanych we wszystkich uwzględnionych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia w kolejnych liniach;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty przeszczepienia aSCT;
- koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego uznano za nieróżniący, jako niemający wpływu na wyniki analizy. W programie lekowym B.66 w ramach, którego ma być dostępny mogamulizumab nie jest rozliczany oddzielnie koszt *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*, który dostępny jest dla niektórych programów lekowych [Zarządzenie programu lekowego]. Przyjęto więc, że zgodnie z brakiem dostępności tego świadczenia dla innych leków dostępnych dla chorych z MF oraz SS w ramach programu lekowego, w niniejszej analizie nie będzie dodatkowy naliczany wskazywany koszt. Założono przy tym, że wszystkie koszty związane z badaniem wykonywanymi w ramach kwalifikacji będą rozliczane w ramach wyceny diagnostyki.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz terapii w ramach komparatora

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

2.6.1.1. Dawkowanie leków oraz terapii

MOGAMULIZUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Poteligeo®* i proponowanego *Programu lekowego leczenia B.66* określono, że w mogamulizumab podawany w dawce 1 mg/kg m.c.. w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 60 minut. Lek podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8., 15. i 22. pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1. i 15. każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.

Przed podaniem pierwszej infuzji leku zaleca się zastosowanie premedykacji środkami przeciwgorączkowymi i przeciwhistaminowymi. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją, premedykację należy zastosować przed kolejnymi infuzjami⁵.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

⁵ Nie naliczono kosztu premedykacji ze względu na brak danych dotyczących odsetka chorych, u których mogłoby występować reakcja na wlew oraz nikły wpływ na wyniki analizy ze względu na niski koszt jednorazowych dawek leków przeciwbólowych i antyhistaminowych przy jednorazowym podaniu

BRENTUKSYMAB VEDOTIN – BV

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* i *Programu lekowego leczenia B.66* określono, że u chorych w leczeniu ziarniaka grzybiastego zalecana dawka brentuksymabu vedotin wynosi 1,8 mg/kg mc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

BEKSAROTEN – BEX

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Targretin®* i *Programu lekowego leczenia B.66* określono, że zalecana dawka początkowa beksarotenu to 300 mg/m² pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodne z *ChPL Targretin®* przedstawiono w poniższej tabeli.

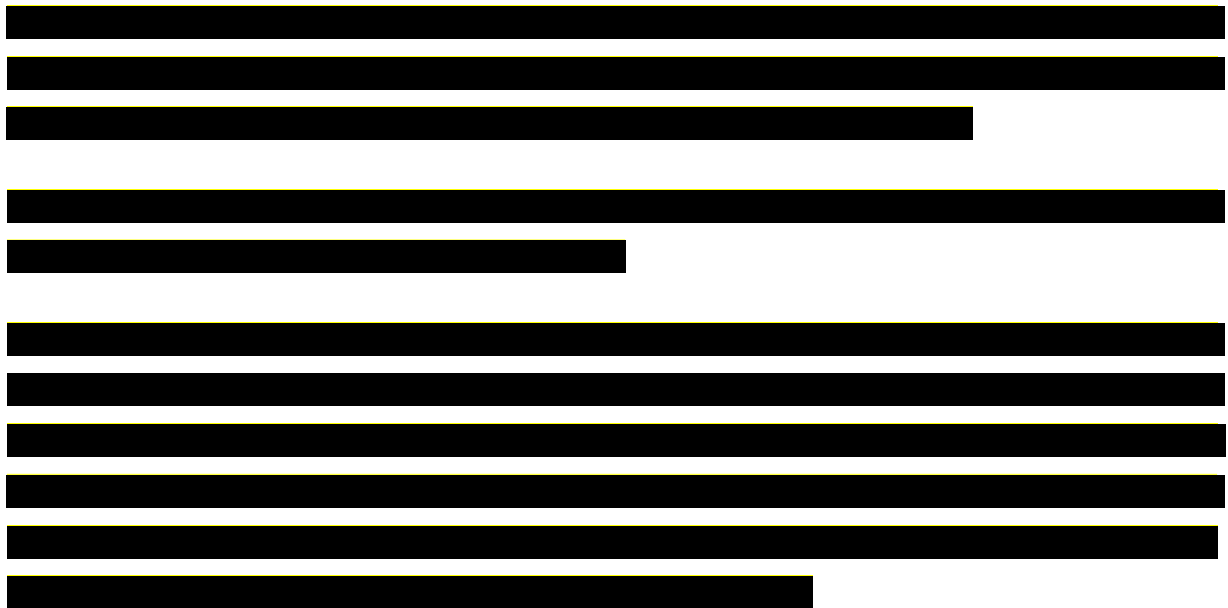
Tabela10.

Rozkład dawkowania beksarotenu przedstawiony w *ChPL Targretin®* i wykorzystany w niniejszej analizie

BSA (m²)	Całkowita dawka dobową	Ilość kapsułek leku, 75 mg
0,88 - 1,12	300	4
1,13 – 1,37	375	5
1,38 – 1,62	450	6
1,63 – 1,87	525	7
1,88 – 2,12	600	8
2,13 – 2,37	675	9
2,38 – 2,62	750	10

W zapisach *Programu lekowego B.66* umieszczona jest dodatkowo informacja dotycząca możliwości zmiany dawkowania - *W ramach programu dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od dawki beksarotenu 150 mg/m² p.c./dobę, podawanej przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² p.c./dobę.* Jednak w niniejszej analizie, ze względu na brak danych, które pozwalałyby na określenie zmodyfikowanej dawki (oraz mały wpływ na wyniki analizy) uwzględniono jedynie dawkowanie podstawowe.

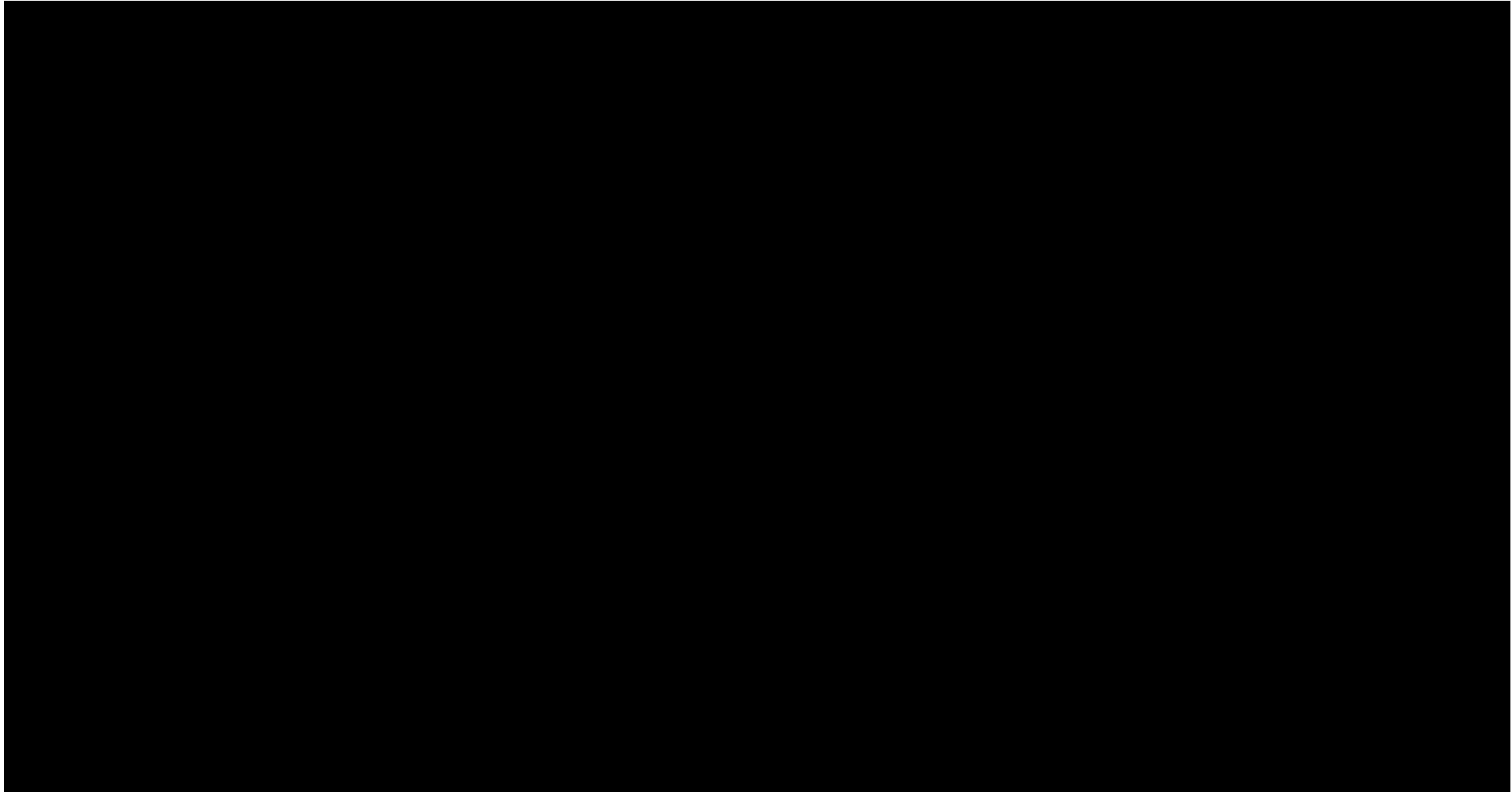
KOMPARATOR ZBIORCZY – ECM

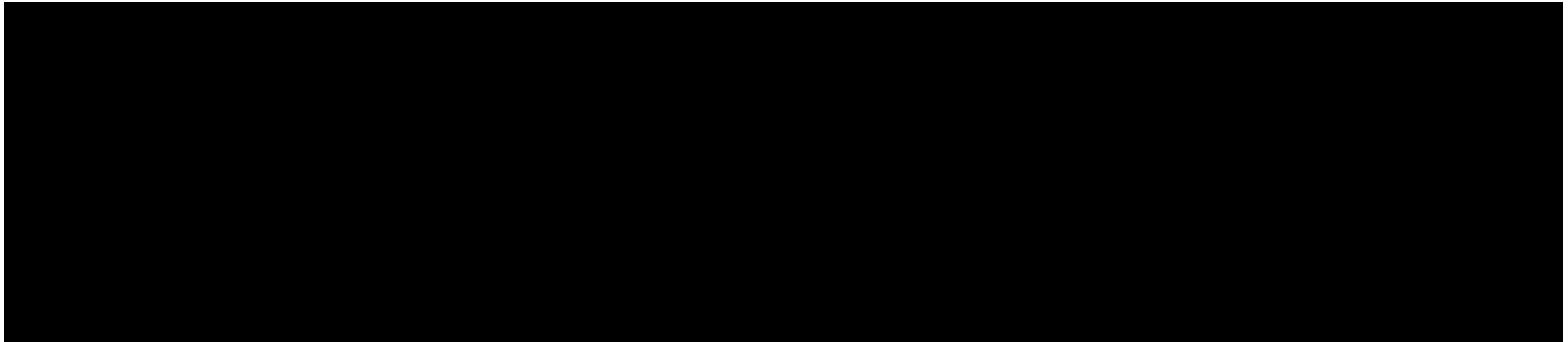


Ze względu na fakt, że w niniejszym modelowaniu *Analizy wpływu na budżet* założona jest ta sama skuteczność opcji ECM oraz BEX, ramię dla tych komparatorów modelowane jest wspólnie. W niniejszej tabeli przedstawiono więc również rozkład odsetkowy dla wspólnego ramienia.

Tabela 11.

Dawkowanie schematów/terapii uwzględnionych w niniejszej analizie w ramieniu komparatora ECM oraz odsetki dla modelowania ramienia BEX/ECM





TERAPIE PO PROGRESJI

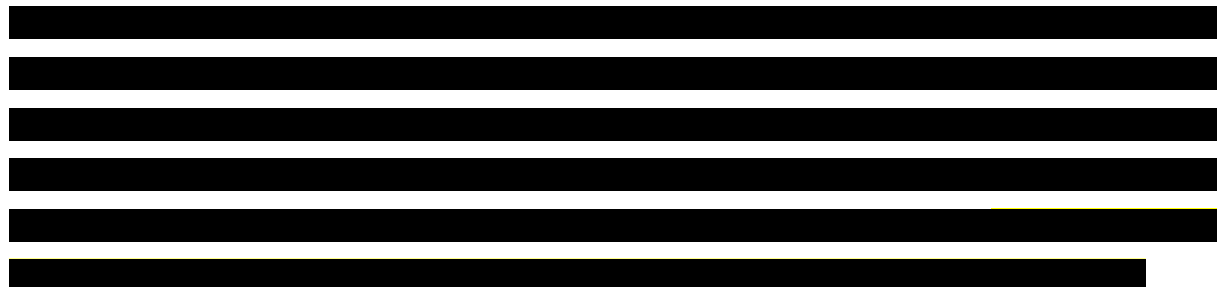
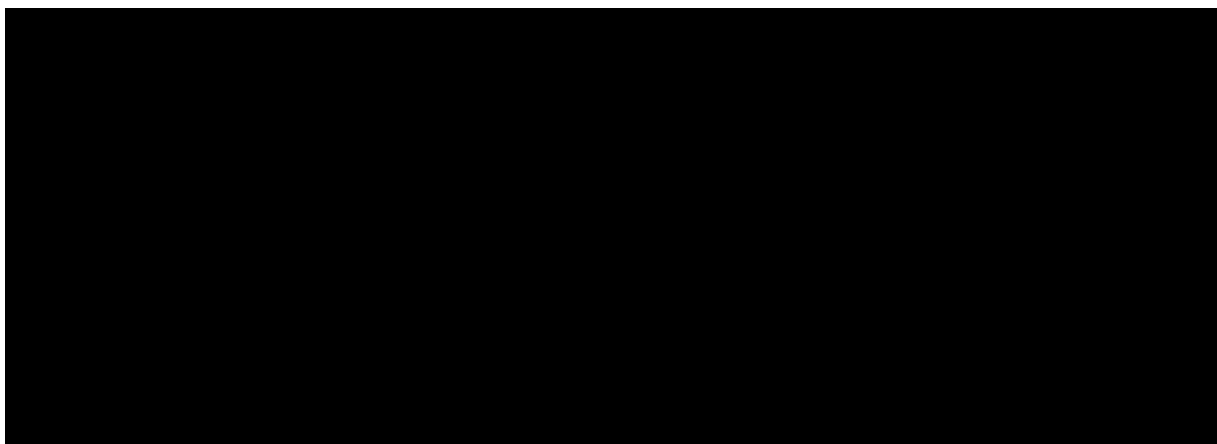



Tabela 12.

Terapie uwzględnione w ramach kolejnych terapii, po progresji pierwszej opcji terapeutycznej



ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Wagę oraz powierzchnię chorych konieczną do określenia dokładnego dawkowania leku, jak również substancji stosowanych w ramach komparatora oraz kolejnych terapii oparto na danych z badania *MAVORIC* [Dane od wnioskodawcy] i przedstawiono ze szczegółami w rozdziale dotyczącym charakterystyki chorych w *Analizie ekonomicznej* 



W analizie wrażliwości testowano również warianty przyjmowanie pełnych uwzględnionych dawek leku dla poszczególnych terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie dla substancji, które zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy w postaci samodzielnych terapii bądź schematów, przy przeliczeniu przyjętej wagi / powierzchni chorych.

Tabela 13.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Terapia samodzielna / Schemat	Jednorazowa dawka leku (mg)
Mogamulizumab	Terapia samodzielna	
Beksaroten	Terapia samodzielna	
Brentuksymab vedotin	Terapia samodzielna	
Metotreksat	Terapia samodzielna	
Prednizon	CHOP	
Interferon alfa-2a	Terapia samodzielna	
Gemcytabina	Terapia samodzielna	
Cyklofosfamid	CHOP / DA EPOCH	
Dokсорubicyna	Terapia samodzielna / CHOP	
Winkrystyna	CHOP	
Dokсорubicyna liposomalna	Terapia samodzielna	
Etopozyd	Terapia samodzielna	
Prednizon	DA EPOCH	
Winkrystyna	DA EPOCH	
Dokсорubicyna	DA EPOCH	
Etopozyd	DA EPOCH	

2.6.1.2. Ceny leków

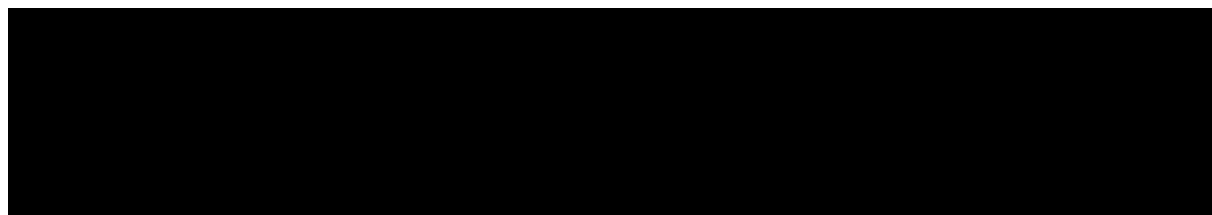
MOGAMULIZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Dostępna jest jedynie jedna prezentacja leku, w związku z czym będzie ona wyznaczała podstawę limitu.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 14.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)



BEX, BV, ECM ORAZ TERAPIE PO PROGRESJI

Substancje stosowane w ramach komparatora i kolejnych terapii są obecnie finansowane w ramach programu lekowego – BEX i BV lub katalogu leków dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Leki te wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie lub bezpłatnie do limitu finansowania. Część z uwzględnionych leków dostępna jest w ramach importu docelowego [Zarządzenie chemioterapia].

Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono leki stosowane w związku z przeszczepieniami aSCT (dokładny opis w *Analizie ekonomicznej*). Leki te stosowane są w ramach kondycjonowania oraz profilaktyki GvHD. Uwzględnione leki dostępne są podobnie w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę lub w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, w ramach odpłatności ryczałtowej lub z odpłatnością 30%.

Ceny wszystkich uwzględnionych prezentacji leków przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

2.6.1.3. Koszty pozostałych terapii stosowanych u chorych


 u części chorych mogą również być stosowane terapia wiązką elektronów skóry całego ciała (TSEBT/TSI – ang. *Total Skin Electron Beam Therapy / Total Skin Irradiation*). Świadczenie to wyceniono z wykorzystaniem *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz wyceny punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ* i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Świadczenia terapii związanych z naświetlaniem uwzględnione w niniejszej analizie

Terapia	Nazwa świadczenia	Kod	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
TSEBT	Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała	5.07.01.0000058	19 768,00	28 465,92

2.6.1.4. Zestawienie kosztów leków i terapii

W niniejszej analizie podstawowej uwzględniono ceny na podstawie danych refundacyjnych (jeśli były dostępne), tj. średniego kosztu za miligram substancji [Komunikaty o średniej cenie za miligram substancji], sprawozdań NFZ [Sprawozdania NFZ], katalogu refundowanych substancji czynnych⁶ [Zarządzenie chemioterapia] lub danych refundacyjnych NFZ [Dane refundacyjne NFZ]⁷. W analizie wrażliwości rozważano również oficjalne ceny dla substancji zgodne z *Wykazem leków refundowanych* lub katalogiem refundowanych substancji czynnych.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leków za mg na podstawie wspomnianych źródeł danych.

Tabela 16.
Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (PLN)

Substancja	Analiza podstawowa – dane NFZ/dane od Wnioskodawcy		Analiza wrażliwości - Obwieszczenie MZ	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Technologia wnioskowana				
Mogamulizumab bez RSS			n/d	n/d
Mogamulizumab z RSS			n/d	n/d
Wykaz A1				
Ciclosporinum	0,05	0,05	0,06	0,06
Mycophenolate Mofetil	0,00	0,00	0,00	0,00

⁶ W przypadku etopozydu podawanego doustnie, który nie znajduje się w aktualnym *Wykazie leków refundowanych*, uwzględniono wycenę kosztu substancji na podstawie wyceny punktowej i przyjętej wartości punktu o wartości 1 PLN na podstawie Katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP, zawartego w *Zarządzeniu chemioterapia*.

⁷ W analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę średni koszt za miligram substancji lub dane refundacyjne. W przypadku braku takich aktualnych danych dla rozważanych substancji w oszacowaniach uwzględniano koszty wyceny punktowej z katalogu refundowanych substancji czynnych lub ostatnie dostępne dane refundacyjne dla 2019 r. Przy czym w przypadku wykorzystywania ostatnich dostępnych danych refundacyjnych, jeśli szacowany koszt za mg przewyższał koszty za mg na podstawie *Wykazu leków refundowanych* uwzględniano niższy koszt dla substancji.

Substancja	Analiza podstawowa – dane NFZ/dane od Wnioskodawcy		Analiza wrażliwości - Obwieszczenie MZ	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Methotrexatum	0,04	0,04	0,08	0,09
Prednisolonum	0,05	0,07	0,06	0,20
Wykaz B				
Bexarotenum	0,39	0,39	0,54	0,54
Brentuximabum vedotinum	175,15	175,15	277,04	277,04
Wykaz C				
Busulfanum	1,89	1,89	1,89	1,89
Ciclosporinum	0,25	0,25	0,25	0,25
Cyclophosphamidum i.v.	0,06	0,06	0,07	0,07
Cyclophosphamidum p.o.	0,29	0,29	0,31	0,31
Doxorubicinum	0,60	0,60	0,81	0,81
Doxorubicinum liposomal	37,95	37,95	37,95	37,95
Etoposidum i.v.	0,15	0,15	0,21	0,21
Etoposidum p.o.	1,20	1,20	1,20	1,20
Fludarabine	8,24	8,24	8,24	8,24
Gemcitabinum	0,05	0,05	0,09	0,09
Melphalanum	2,29	2,29	2,29	2,29
Peginterferonum alfa-2a	3 942,81	3 942,81	4 156,94	4 156,94
Vincristini sulfas	25,19	25,19	26,28	26,28

Koszty substancji zaprezentowano w dwóch wariantach. W analizie podstawowej przyjęto brak możliwości dzielenia fiolek leków stosowanych do infuzji dożylnych lub wstrzyknięć podskórnych ze względu na fakt, że większość leków przygotowanych dla chorych leczonych chemioterapeutycznie nie może być dzielona pomiędzy różnych pacjentów/dawki, w tym również w przypadku mogamulizumabu – zgodnie z *ChPL Poteligeo®*. Koszty oszacowano więc po mg substancji wynikających z oszacowanego dawkowania i uwzględnienia relatywnej intensywności dawki.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty interwencji oraz uwzględnionych substancji w ramach komparatorów.

Tabela 17.

Oszacowane koszty za dawkę, wedle przyjętego dawkowania i kosztu za mg uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	
Mogamulizumab bez RSS	
Mogamulizumab z RSS	
Brentuximab vedotin	
Bexarotene	
Methotrexate	
Prednisone (schematu CHOP)	
Interferon alfa-2a (peginterferon)	
Gemcitabine	
Cyclophosphamide	
Doxorubicin (schemat CHOP / monoterapia)	
Vincristini sulfatas (schemat CHOP)	
Liposomal doxorubicin	
Etoposide (monoterapia)	
Prednisone (schemat DA EPOCH)	
Vincristine sulfatas (schemat DA EPOCH)	
Doxorubicin (schemat DA EPOCH)	
Etoposide (schemat DA EPOCH)	

*Dawkowanie jednego podania, z uwzględnieniem relatywnej intensywności dawki

^Uwzględnia relatywną intensywność dawki oraz koszt za mg

W analizie wrażliwości rozważano wariant uwzględniający zaokrąglania opakowań, z uwzględnieniem możliwości zaokrąglenia dawek (o 10%) dla interwencji i głównego komparatora – BV, bazujących na szacowanych na powierzchnię ciała lub masę dawkach.

W przypadku wnioskowanej interwencji oraz brentuksymabu vedotin określono rozkład opakowań wedle rozkładu wagi chorych na podstawie danych z badania MAVORIC. W poniższych tabelach przedstawiono koszt dawek uwzględnione w analizie.

Tabela 18.

Średni koszt leczenia na dawkę mogamulizumabu oszacowany wedle rozkładu chorych

--

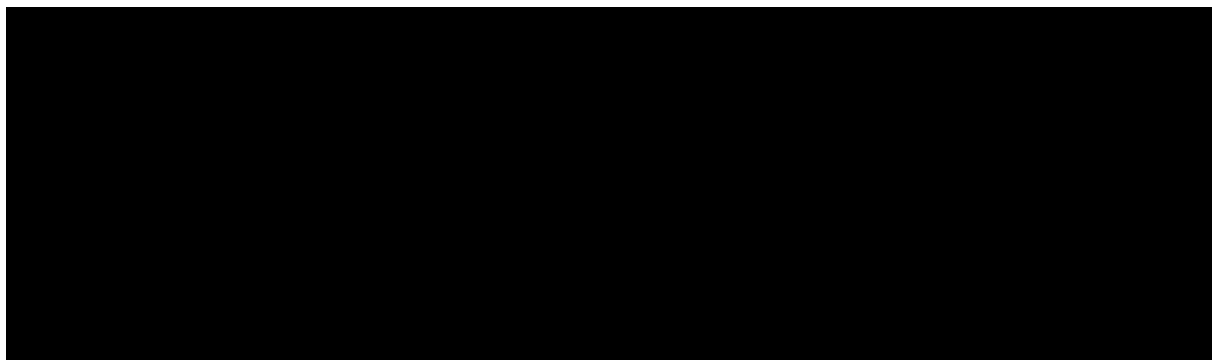
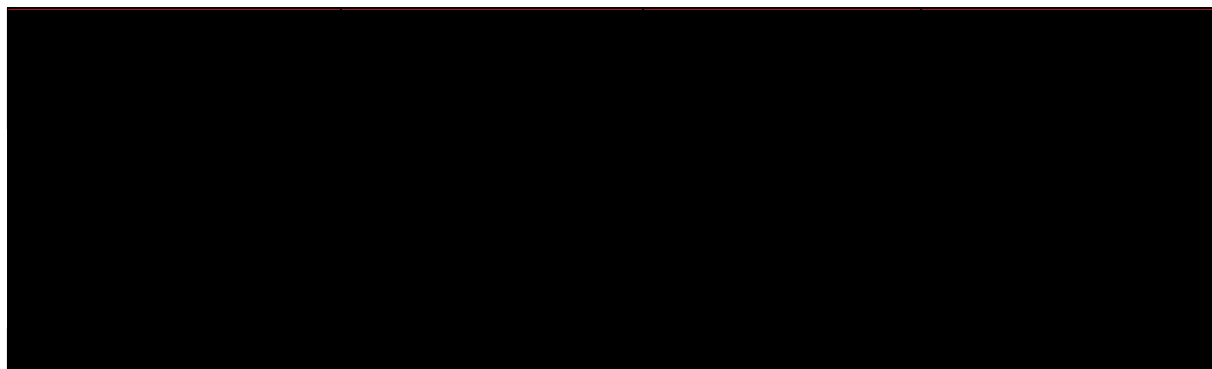


Tabela 19.

Średni koszt leczenia na dawkę brentuksymabu vedotin oszacowany wedle rozkładu chorych



W przypadku różnorodnych opcji komparatora w analizie zaokrąglano zużycie leków do pełnych opakowań substancji (zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*), wykorzystując przy tym koszt substancji w przeliczeniu na miligram dla danej wielkości opakowań. Opakowania dobrano wedle dostępności na rynku do średnich dawek oszacowanych dla chorych, zgodnie z uwzględnioną w analizie charakterystyką. Koszty oparto na danych refundacyjnych lub na danych na podstawie *Wykazu leków refundowanych* i przedstawiono je w poniższej tabeli.

Koszt leków przyjmowanych doustnie oszacowano według zużycia za mg, jako średnia lub średnia ważona⁸ cena za miligram dla wszystkich refundowanych opakowań danej substancji dostępnych na rynku.

⁸ Średnią ważoną uwzględniano w przypadku dostępności danych dotyczących zrefundowanych opakowań

Tabela 20.
Koszty leków uwzględnione w analizie wrażliwości – wedle danych NFZ i Obwieszczenia MZ

Substancja	Dawka	Dawka z RDI (mg)*	Fiolka (mg)	Koszt p. NFZ/wspólna na podstawie danych NFZ		Koszt p. NFZ/wspólna na podstawie Obwieszczenia MZ	
				za opakowanie (PLN)	za dawkę (PLN)	za opakowanie (PLN)	za dawkę (PLN)
Cyclophosphamidum i.v.	1 432,50	1 352,42	1 000	56,49	79,08	58,26	89,16
			200	11,30		15,45	
Doxorubicinum	95,50	90,16	100	60,41	54,37	76,13	76,13
	19,10	18,03	10	6,04	12,08	9,34	18,67
Doxorubicinum liposomal	38,20	36,06	50	1 897,51	1 879,61	1 897,51	1 897,51
Etoposidum	95,50	90,16	100	15,39	15,39	21,75	21,75
Gemcitabinum	2 292,00	2 163,88	2 000	91,20	100,32	136,04	164,66
			200	9,12		28,62	
Peginterferonum alfa-2a	0,18	0,17	0,18	709,71	709,71	750,47	750,47
Vincristini sulfas	2,00	1,89	1	25,19	50,38	26,28	52,56
	0,76	0,72			25,19		26,28

*Przedstawione z uwzględnieniem relatywnej intensywności dawki

2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej oraz terapii w ramach komparatora

W analizie rozważano również koszty podania uwzględnionych technologii medycznych.

W przypadku wyceny kosztu podania mogamulizumabu założono, że ze względu na charakter podania – wlew dożylny oraz wnioskowany sposób refundacji, podanie będzie odbywać się zgodnie z wyceną świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, o określonej wartości punktowej 486,72 na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Analogicznie rozliczany będzie koszt podania brentuksymabu vedotin, który również podawany jest w iniekcji dożylny.

W przypadku beksarotenu, który również dostępny dla świadczeniobiorców w ramach programu lekowego przyjęto, że jego podanie rozliczane będzie jedynie jednorazowo (forma doustna) w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z*

wykonaniem programu, o określonej wartości punktowej 108,16 na podstawie Zarządzenia programy lekowe.

Koszty podania leków w ramach samodzielnych terapii lub pozostałych schematów w ramach komparatora ECM oraz leczenia po progresji określono na podstawie Zarządzenia chemioterapia. W zależności od formy podania (doustna lub w ramach wlewu dożylnego) oraz czasu administracji (w przypadku schematów) rozważano różne koszty. Dla leków podawanych doustnie oraz podskórnie uwzględniono jedynie koszt pierwszego podania.

W poniższych tabelach przedstawiono wyceny kosztów świadczeń na podstawie wskazywanych wcześniej zarządzeń i Informatora o umowach NFZ dla podań uwzględnionych terapii i schematów.

Tabela 21.
Koszt podania leków uwzględniony w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Kategoria kosztowa	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
Koszty podania i.v. w ramach PL – MOG/BV, analiza podstawowa	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	669,85
Koszty podania i.v. w ramach PL – MOG/BV, min	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	148,86
Koszt podania p.o. w ramach PL - BEX	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	148,86
Koszty podania poza PL (i.v./s.c.*), analiza podstawowa	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	438,20
Koszty podania poza PL (i.v.), max	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686,00	965,55
Koszty podania poza PL (p.o*) analiza podstawowa	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	253,40
Koszty podania poza PL (p.o.), max	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	548,93

Tabela 22.
Koszty podania dla schematów rozpatrywanych w analizie

Schemat	Liczba dni hospitalizacji w ramach schematu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
CHOP	1	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	438,20
DA EPOCH	5	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – 1-3 dni	686,00	4 551,70
		hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – 4 dzień i kolejne	612,73	

Oprócz wskazywanych alternatywnych wycen kosztów świadczeń w analizie wrażliwości rozpatrywano również brak kosztów podania dla niektórych terapii.

2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. Przy czym w niniejszej analizie uwzględniono koszty bez naliczania dyskonta. Wszystkie pozostałe założenia dotyczące modelowania przedstawione w *Analizie ekonomicznej* funkcjonują również w niniejszej analizie.

W analizie przyjęto, że dla chorych, którzy wedle określonych udziałów powinni rozpocząć terapię w danym roku będą naliczane pełne koszty roczne. Stanowi to pewne uproszczenie, gdyż w rzeczywistości chorzy będą mogli zostać włączeni bardziej płynnie w trakcie roku. Założenie to stanowi pewne ograniczenie, jednak jest to również założenie konserwatywne.

Analogicznie do przyjętego w *Analizie ekonomicznej* podejścia, modelowanie dla uwzględnionego komparatora zbiorczego ECM i BEX oraz BV oparte jest na innych źródłach danych. W przypadku porównania MOG z ECM i BEX źródłem danych są surowe dane z badania *MAVORIC* dla populacji ITT. Natomiast w przypadku porównania z BV, wykorzystano również dane z badania *MAVORIC*, które zostały skorygowane (zważone) w ramach porównania pośredniego z danymi z badania *ALCANZA* dla brentuksymabu vedotin. W związku z tym, w zależności od rozpatrywanego komparatora nieznacznie zróżnicowane są również koszty dla mogamulizumabu. W obliczeniach niniejszej analizy konieczne było uwzględnienie średnich ważonych kosztów w ramionach zarówno interwencji (MOG), jak i komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Tak jak wspomniano powyżej
ECM oraz BEX traktowane są jako oddzielne komparatory, jednak na potrzeby modelowania
niniejszej analizy, przez tę samą skuteczność, technicznie w modelowaniu szacowane jest
łączone ramię BEX/ECM. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Modelowanie wykorzystujące różne i/lub skorygowane źródła danych (szczególnie w
przypadku interwencji) łączy się z ograniczeniami, jednak patrząc na zbliżone koszty
modelowania mogamulizumabu, wynikające z obu porównań, można zakładać, że nie powinno
mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy.

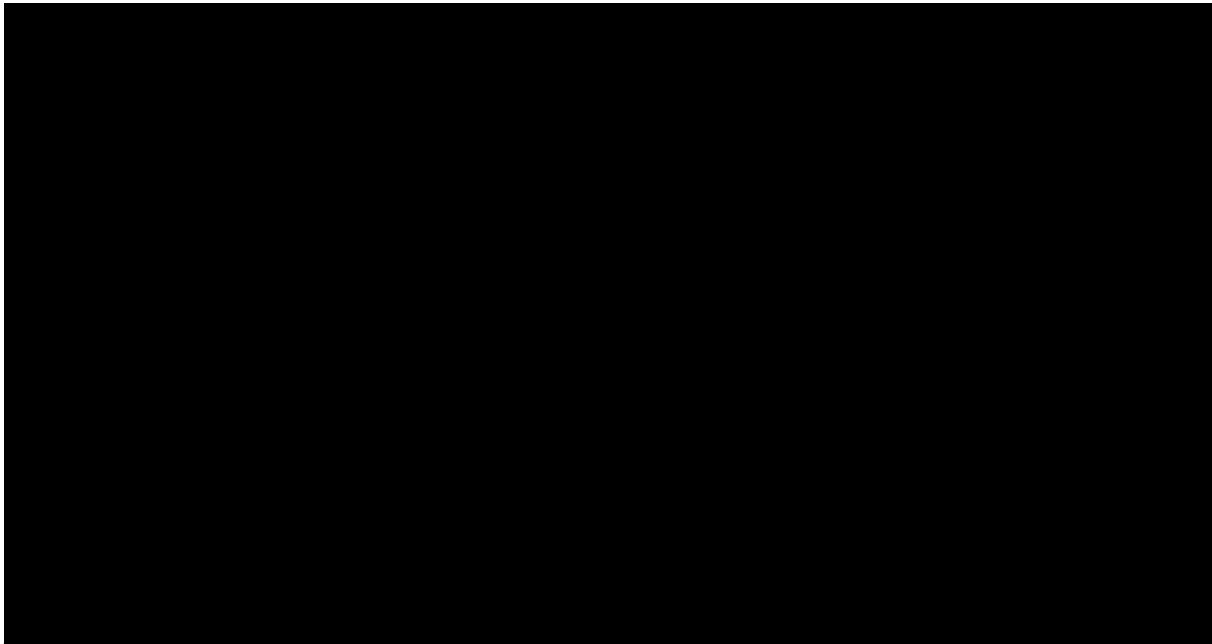
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 23.

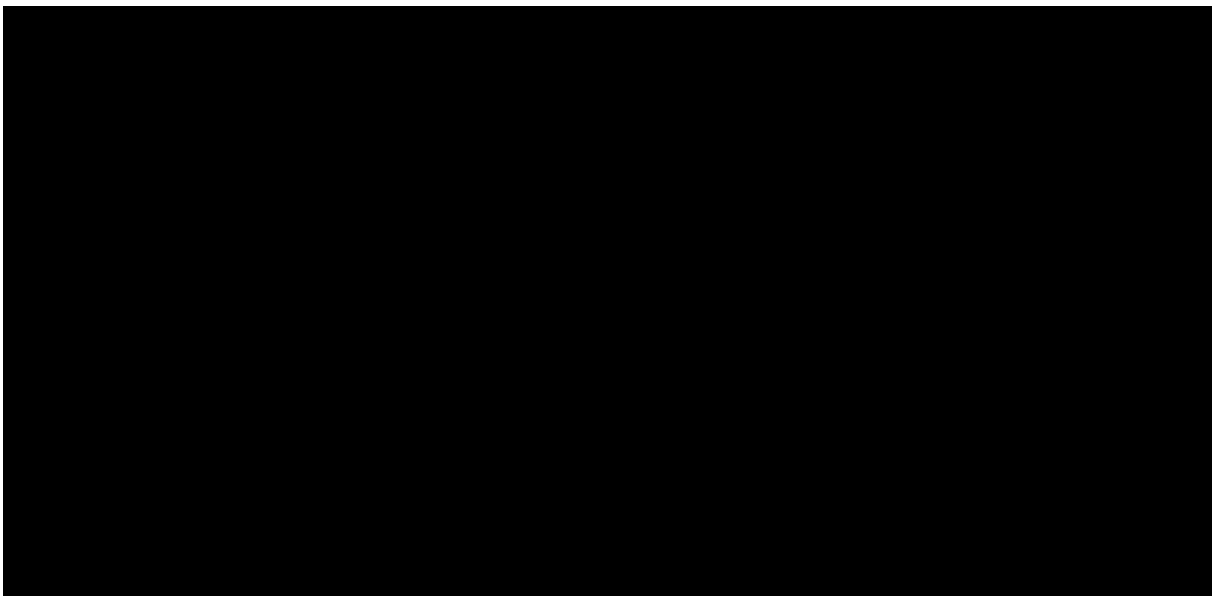
Naliczane całkowite koszty roczne terapii mogamulizumabem i BEX/ECM, wraz z rozbiem na poszczególne kategorie kosztowe, z uwzględnieniem RSS



*Odnosi się jedynie do kosztu leków pierwszej linii modelowania, koszty wszystkich leków stosowanych w kolejnych terapiach bądź w kondycjonowaniu, czy profilaktyce GvHD po aSCT naliczane są w innych, odpowiednich kategoriach

Tabela 24.

Naliczane całkowite koszty roczne terapii mogamulizumabem i BV, wraz z rozbiem na poszczególne kategorie kosztowe, z uwzględnieniem RSS



*Odnosi się jedynie do kosztu leków pierwszej linii modelowania, koszty wszystkich leków stosowanych w kolejnych terapiach bądź w kondycjonowaniu, czy profilaktyce GvHD po aSCT naliczane są w innych, odpowiednich kategoriach

2.6.4. Podsumowanie kosztów

W tabelach zebrano podsumowanie kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie. W poniższej przedstawiono pełne koszty roczne dla terapii mogamulizumabem dla obu porównań.

Tabela 25.

Koszty ponoszone w terapii mogamulizumabem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia, dla porównania MOG vs. BEX/ECM (PLN)

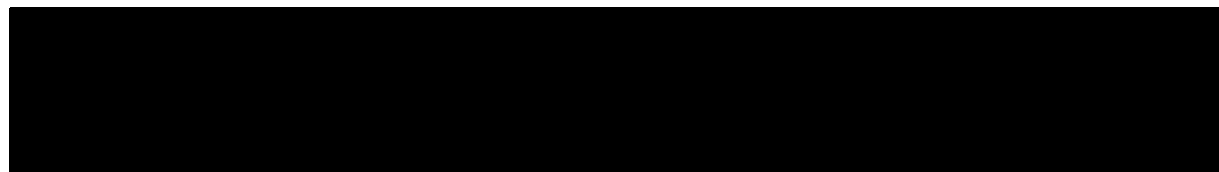
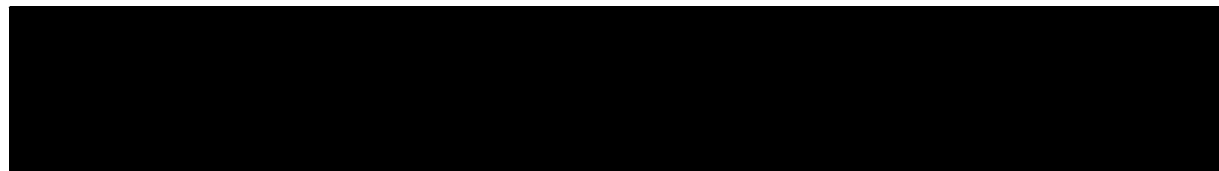


Tabela 26.

Koszty ponoszone w terapii mogamulizumabem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN), dla porównania MOG vs. BV



W poniższych tabelach przedstawiono koszty roczne ponoszone na lek Poteligeo® w terapii mogamulizumabem u chorych, w zależności od rozpatrywanego porównania.

Tabela 27.

Koszty ponoszone na lek Poteligeo® w terapii mogamulizumabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka, dla porównania MOG vs. BEX/ECM

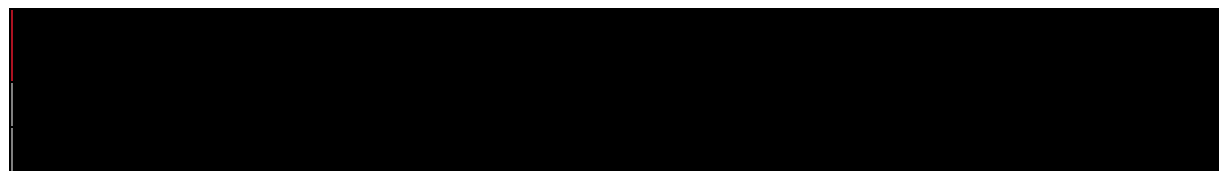


Tabela 28.

Koszty ponoszone na lek Poteligeo® w terapii mogamulizumabem u chorych w

**zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału
ryzyka, dla porównania MOG vs. BV**



W poniższych tabelach przedstawiono koszty roczne ponoszone w terapii komparatorami u chorych w populacji docelowej.

Tabela 29.

Koszty ponoszone w terapii komparatorem zbiorczym BEX/ECM w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

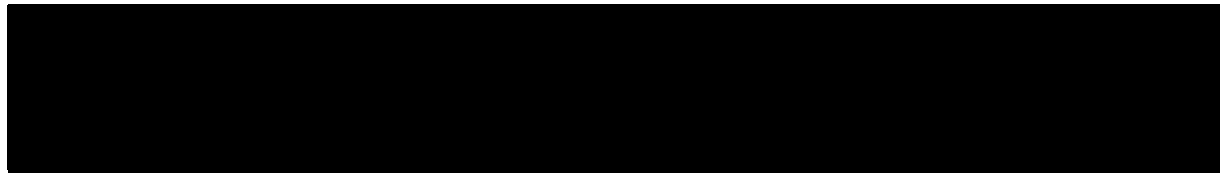
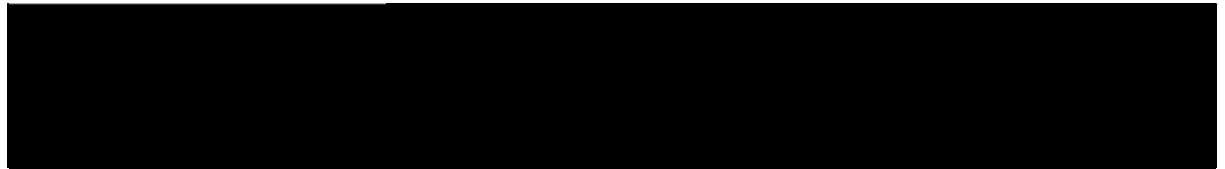



Tabela 30.

Koszty ponoszone w terapii komparatorem BV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)



W poniższych tabelach przedstawiono ważne koszty dla ramienia mogamulizumabu oraz komparatorów BEX/ECM/BV, 


 W celu otrzymania wydatków inkrementalnych w obu scenariuszach, ważne koszty pomnożono przez populację, która leczona będzie w danym roku i scenariuszu MOG i BEX/ECM/BV.

Tabela 31.

Ważone koszty dla interwencji MOG w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

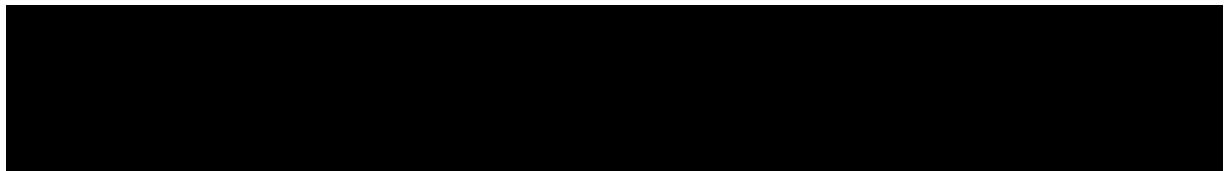
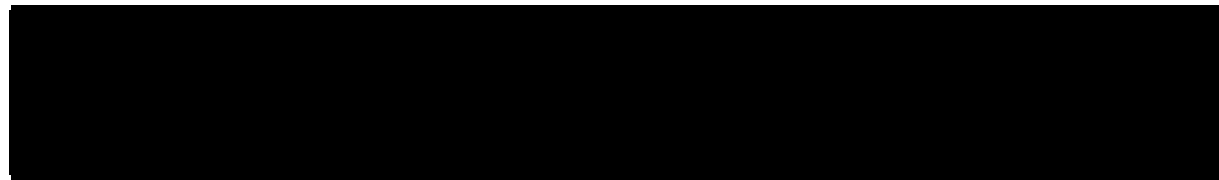


Tabela 32.

Ważone koszty dla komparatorów BEX/ECM/BV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)



2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d		n/d	Rozdział 2.2
Odsetek chorych MF z CD30+	40%	min	30%	Uwzględnienie wartości skrajnych na podstawie literatury	BIA Adcetris 2020
		max	50%		
Odsetek chorych z niepowodzeniem terapii BEX	48%	min	22%	Uwzględnienie wartości skrajnych na podstawie literatury	Sokołowska-Wojdyło 2014, Querfeld 2004
		max	79%		
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.,	Rozdział 2.5.2.		Rozdział 2.5.2.	Sprawozdania NFZ,
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.		Rozdział 2.5.4.1.	Badanie kwestionariuszowe
Parametry kosztowe					
Cena zbytu netto Poteligeo® bez RSS (PLN)		n/d		n/d	Dane od Wnioskodawcy
		n/d		n/d	Dane od Wnioskodawcy
Koszty komparatorów	Rozdział 2.6.1.	n/d		n/d	Analiza ekonomiczna
Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna		Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Pozostałe parametry					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są zbliżone do wydatków w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 2024 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe mogą wynosić [REDACTED]. Przy czym oszacowanie to łączy się z ograniczeniami i stanowi jedynie przybliżenie, gdyż jak wskazano w opisie modelowania kosztów powyżej, niemożliwe jest określenie dokładnego etapu leczenia chorych.

Obecnie mogamulizumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

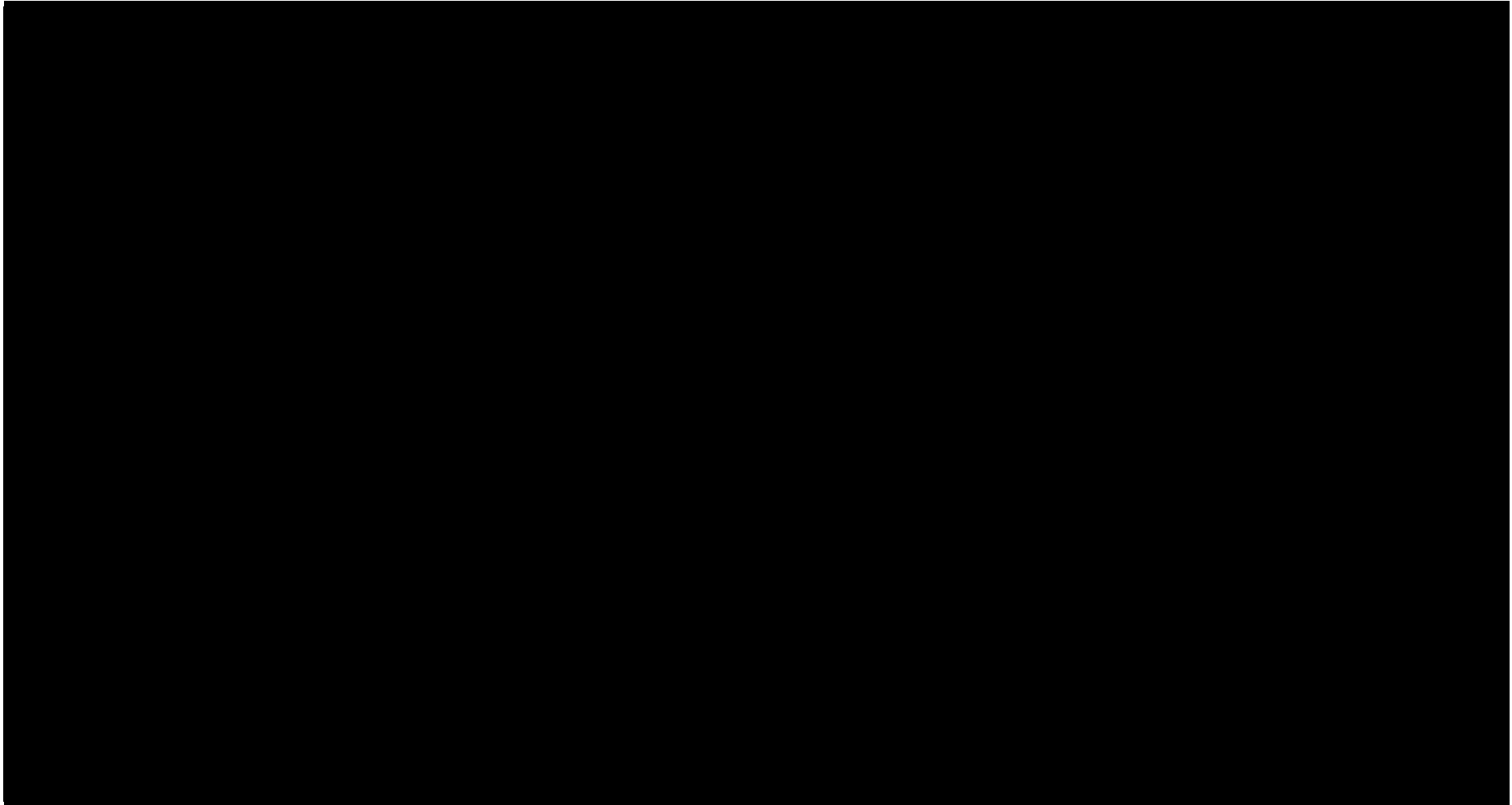
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

W poniższych tabelach przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, gdyż wyniki z perspektywy wspólnej były bardzo zbliżone. Pełne wyniki (w obu perspektywach) dostępne są w kalkulatorze, który stanowi integralną część niniejszego wniosku.

Tabela 34.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



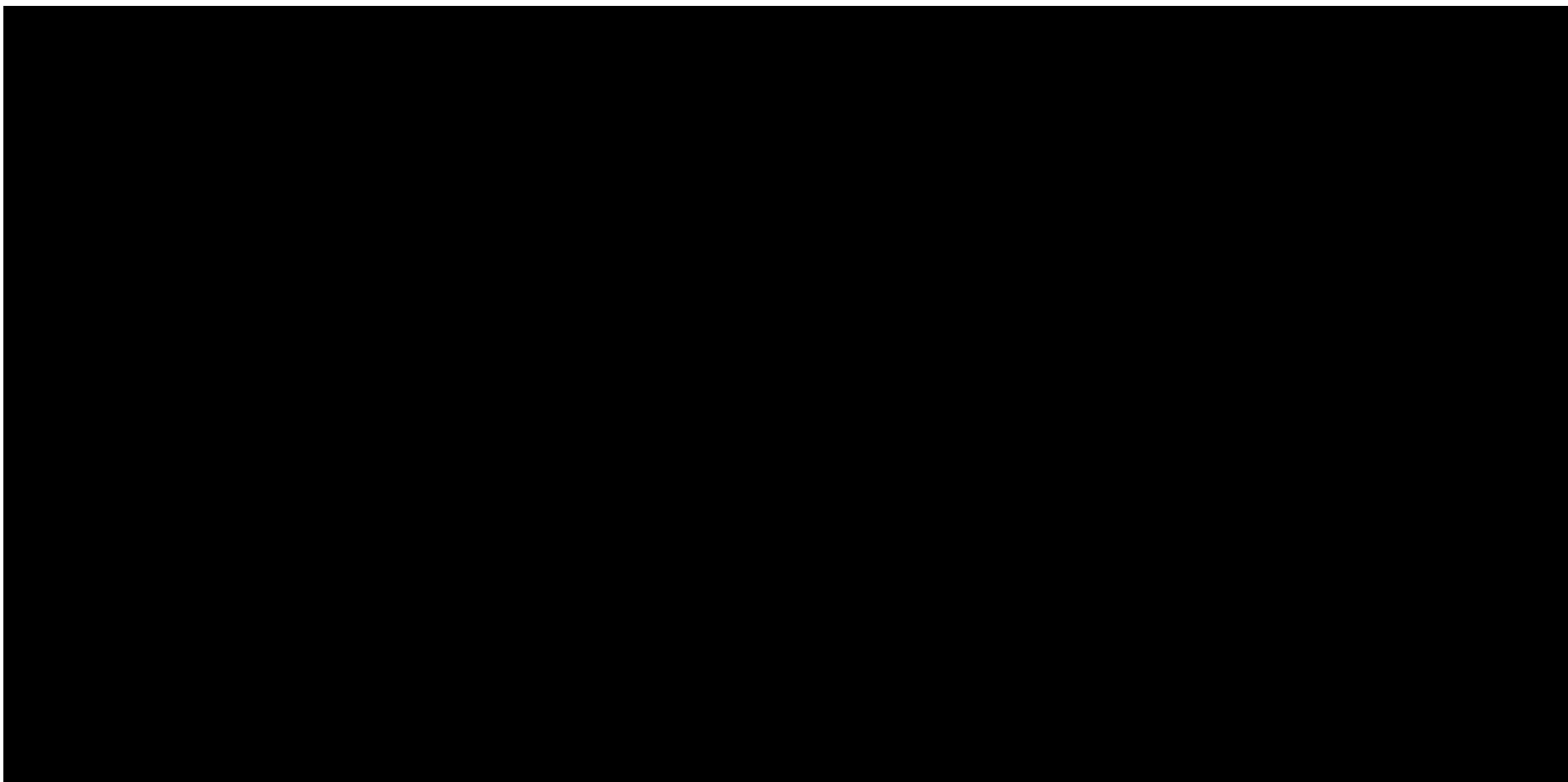
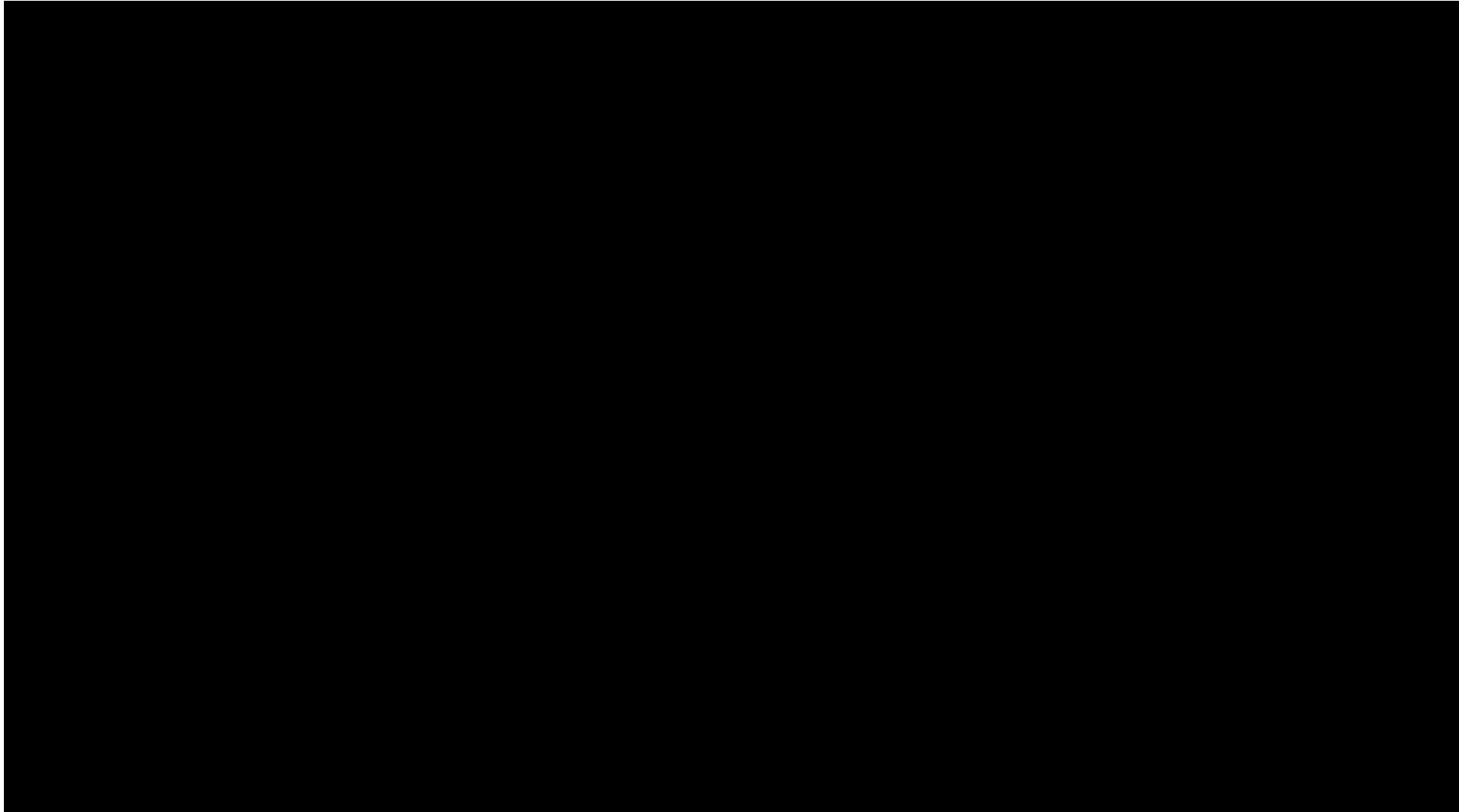
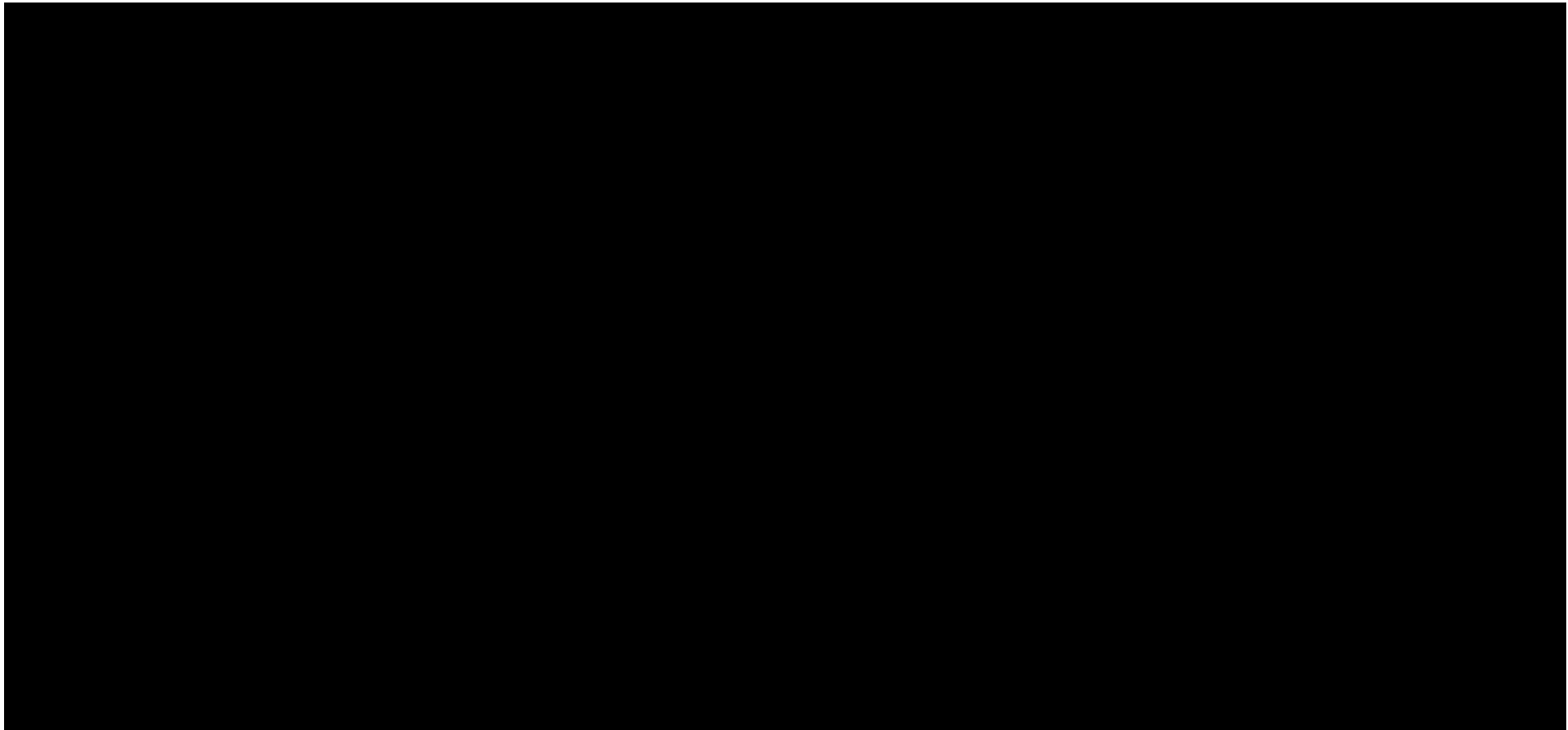


Tabela 35.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez RSS

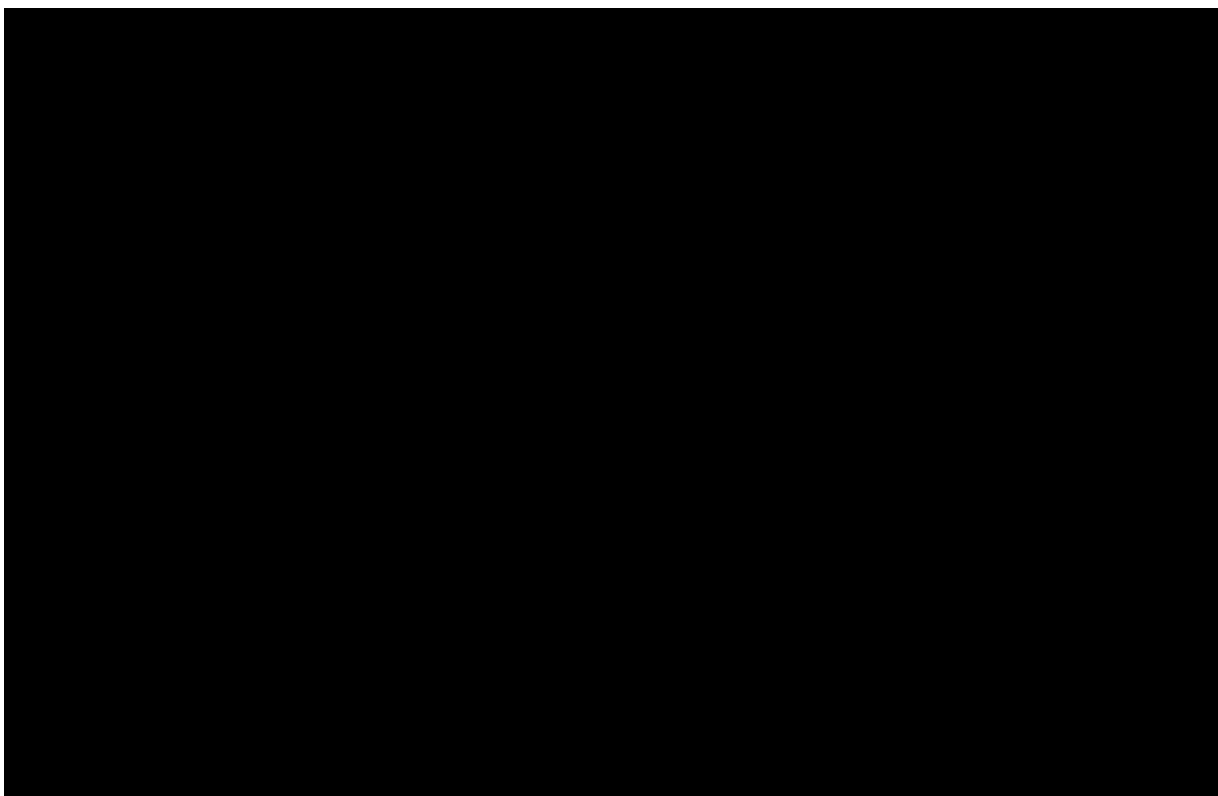


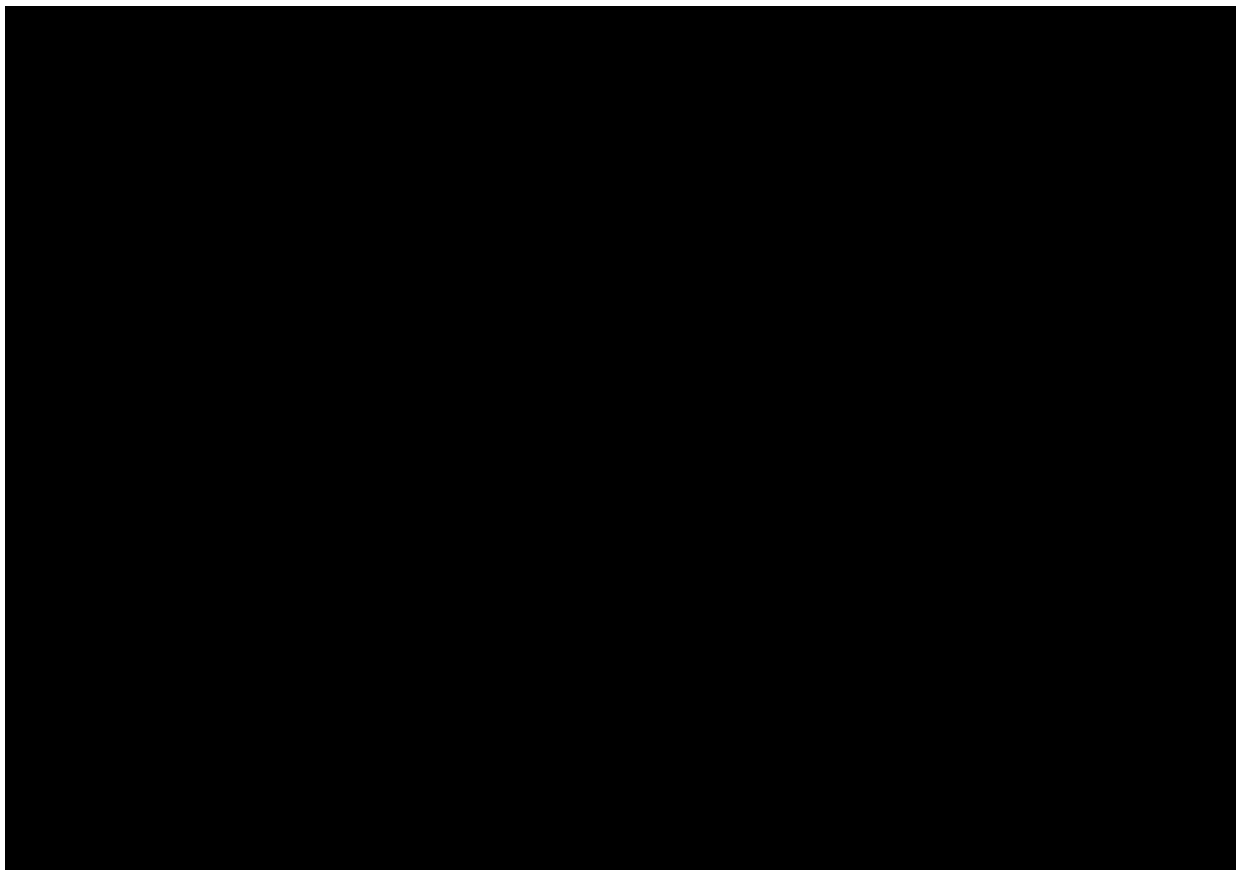


Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z RSS (PLN)



Rysunek 4.**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez RSS (PLN)**

3. Analiza wrażliwości

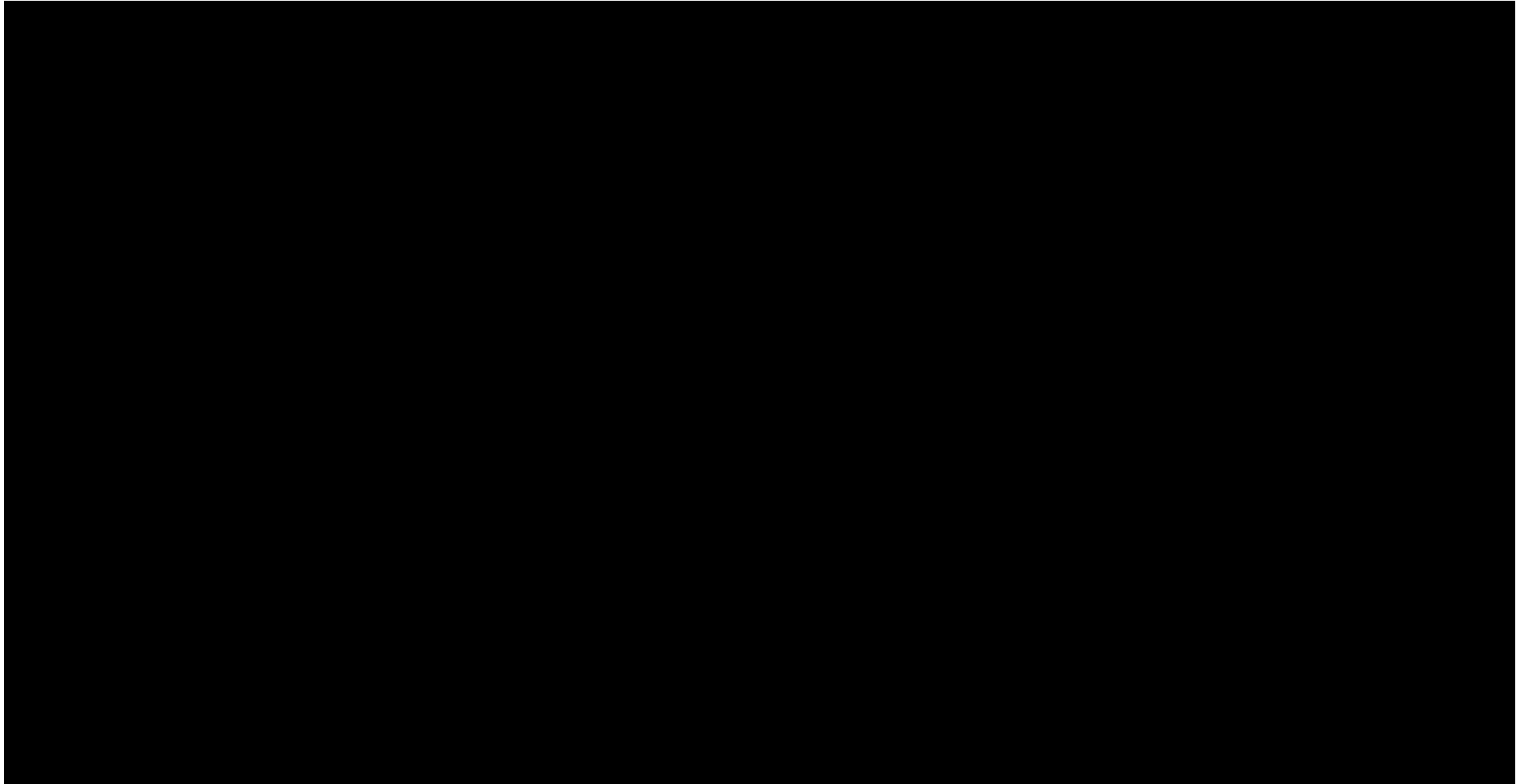
Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

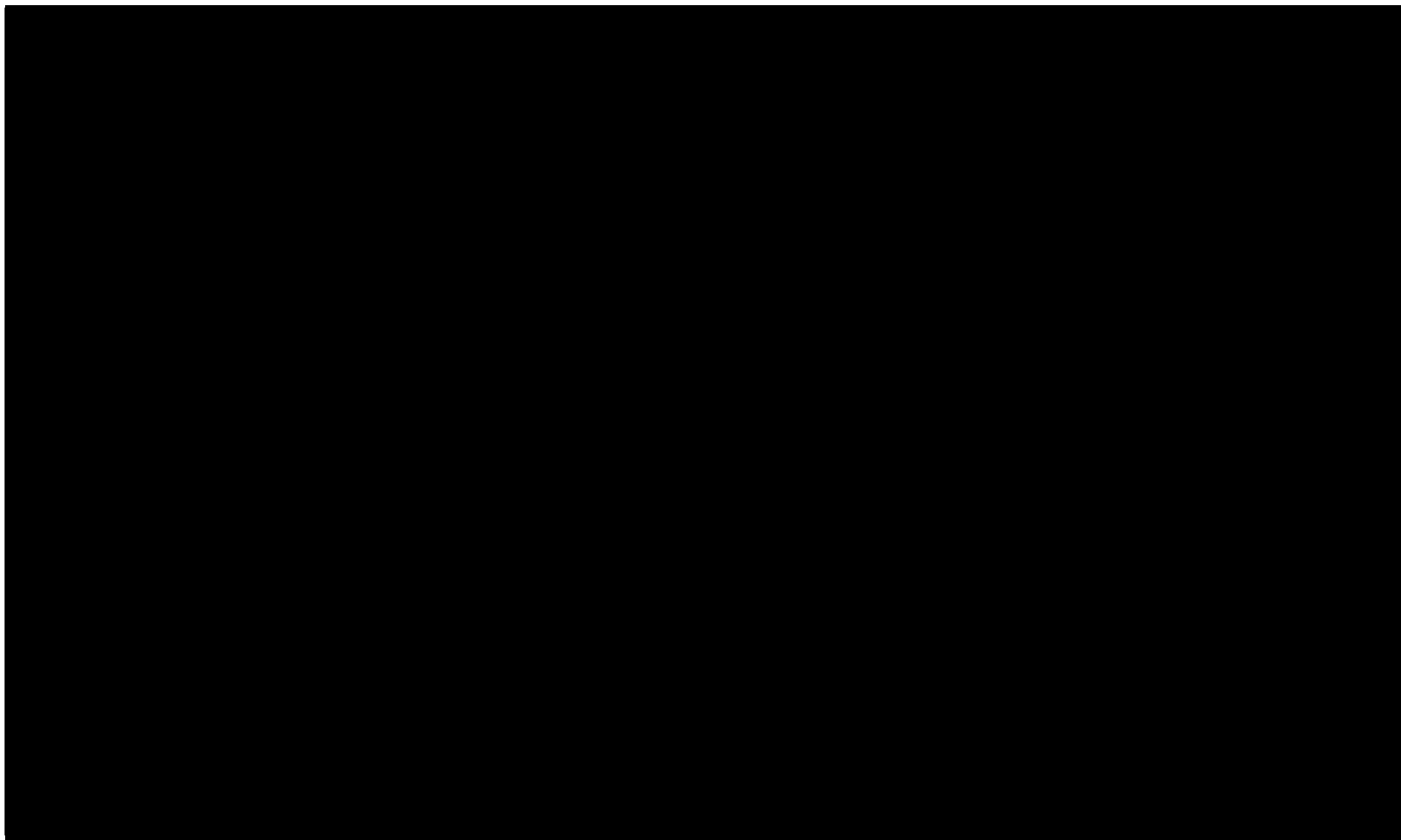
W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

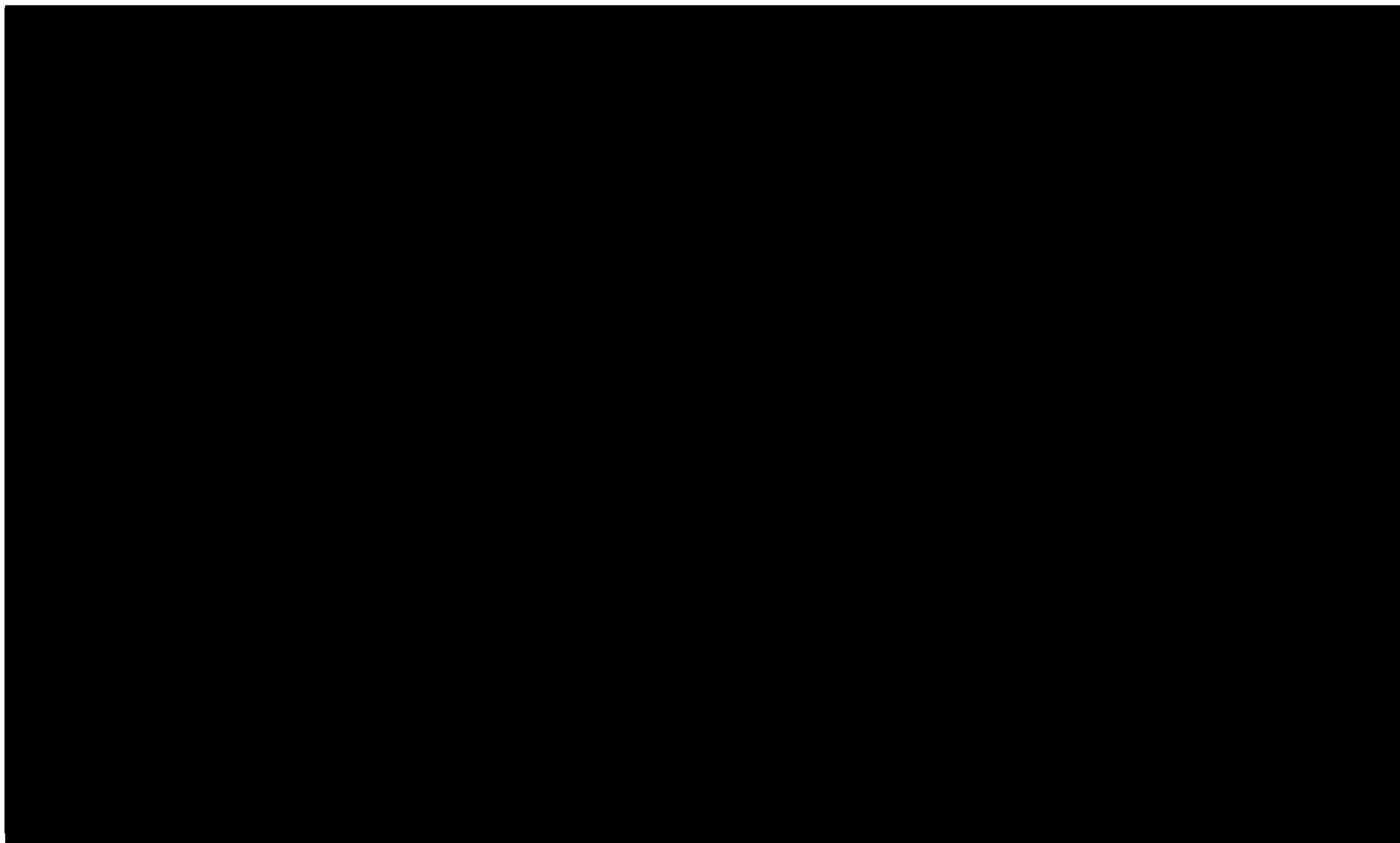
Pełne wyniki (w obu perspektywach) dostępne są w kalkulatorze, który stanowi integralną część niniejszego wniosku.

Tabela 36.

Wyniki analizy wrażliwości – wartości skrajnych w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z RSS







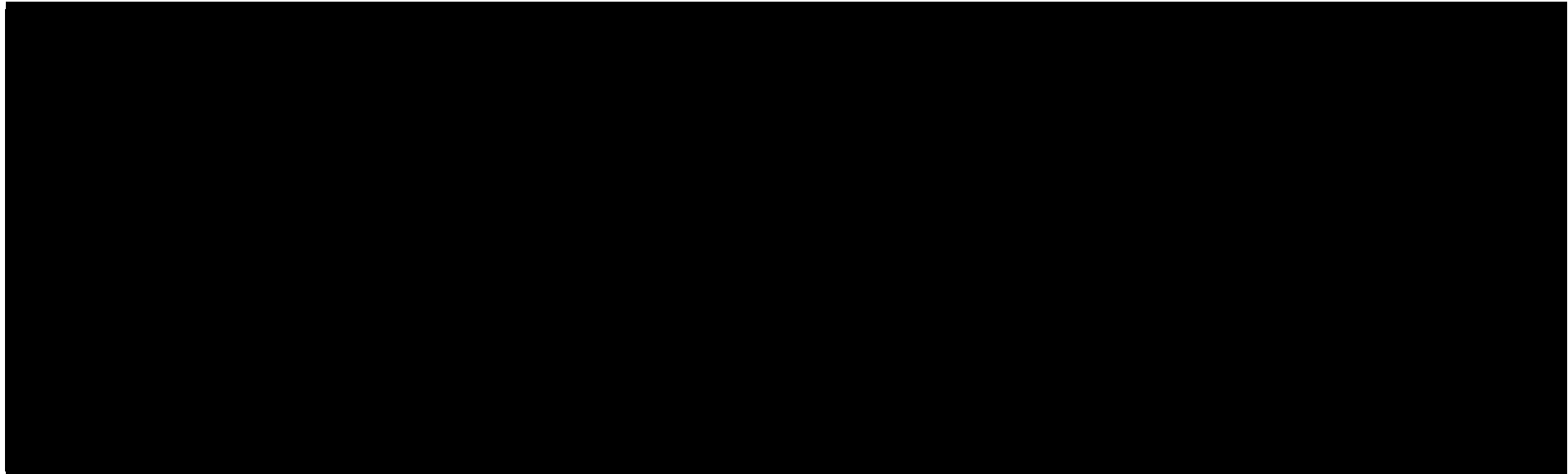
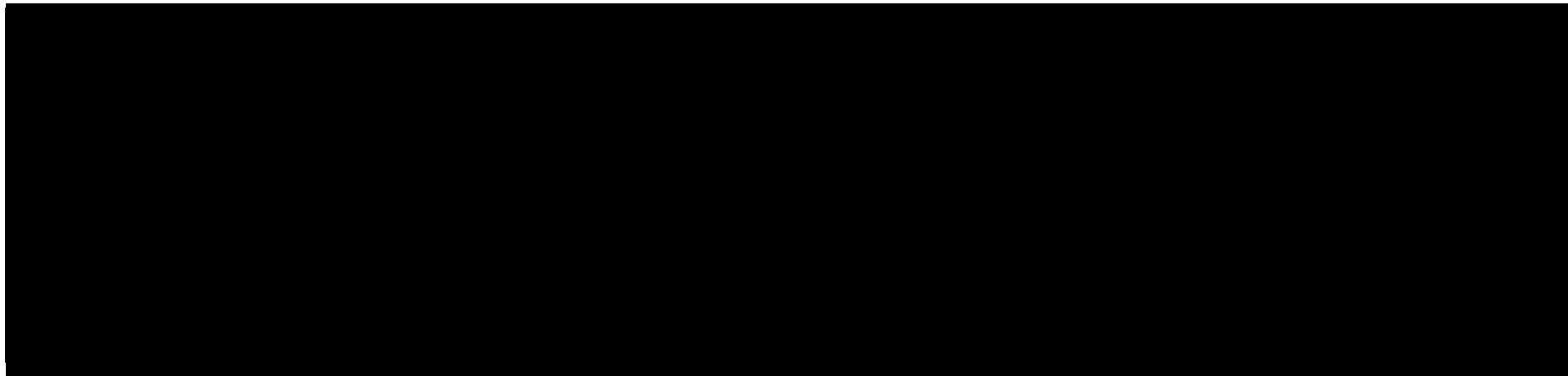
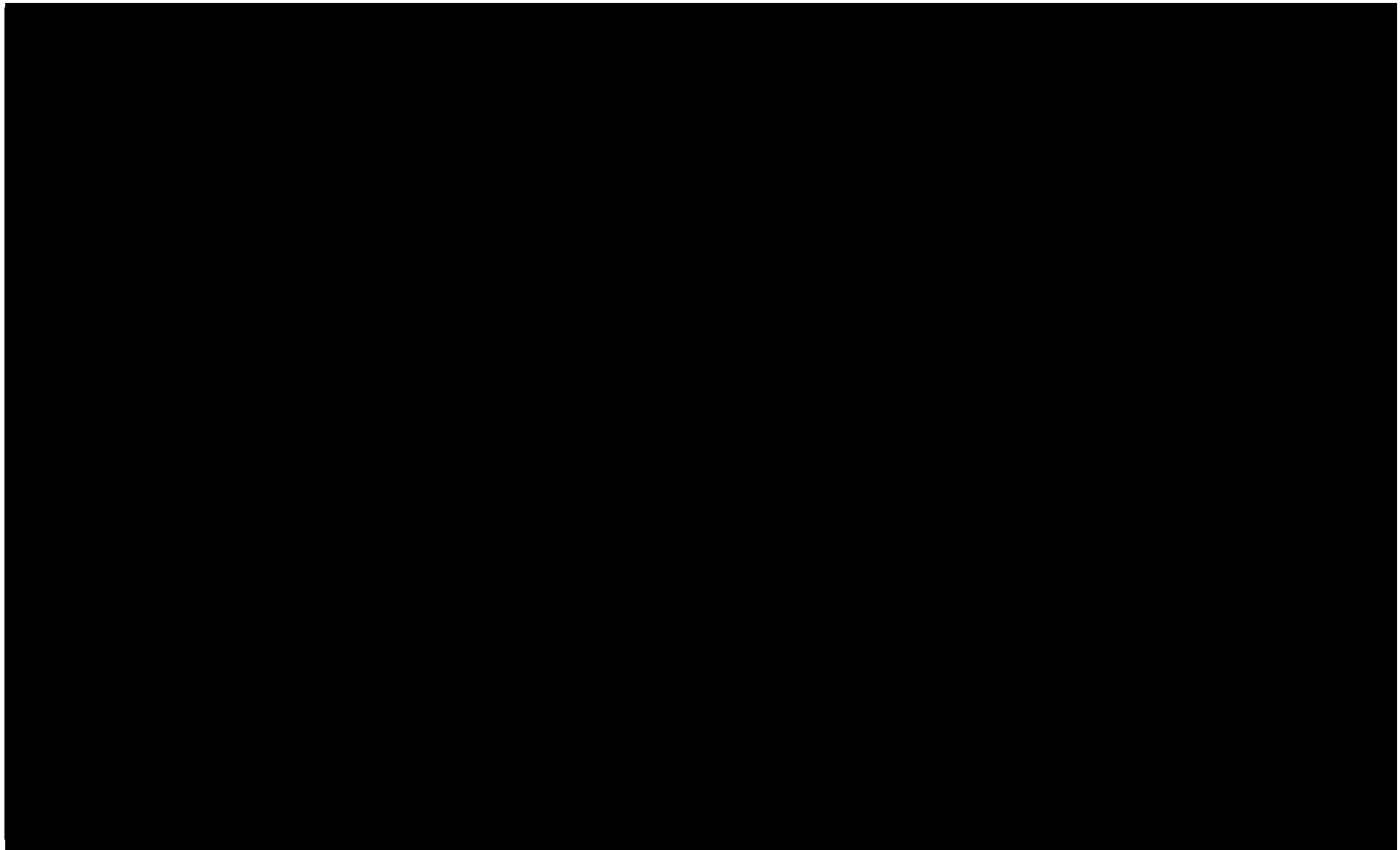
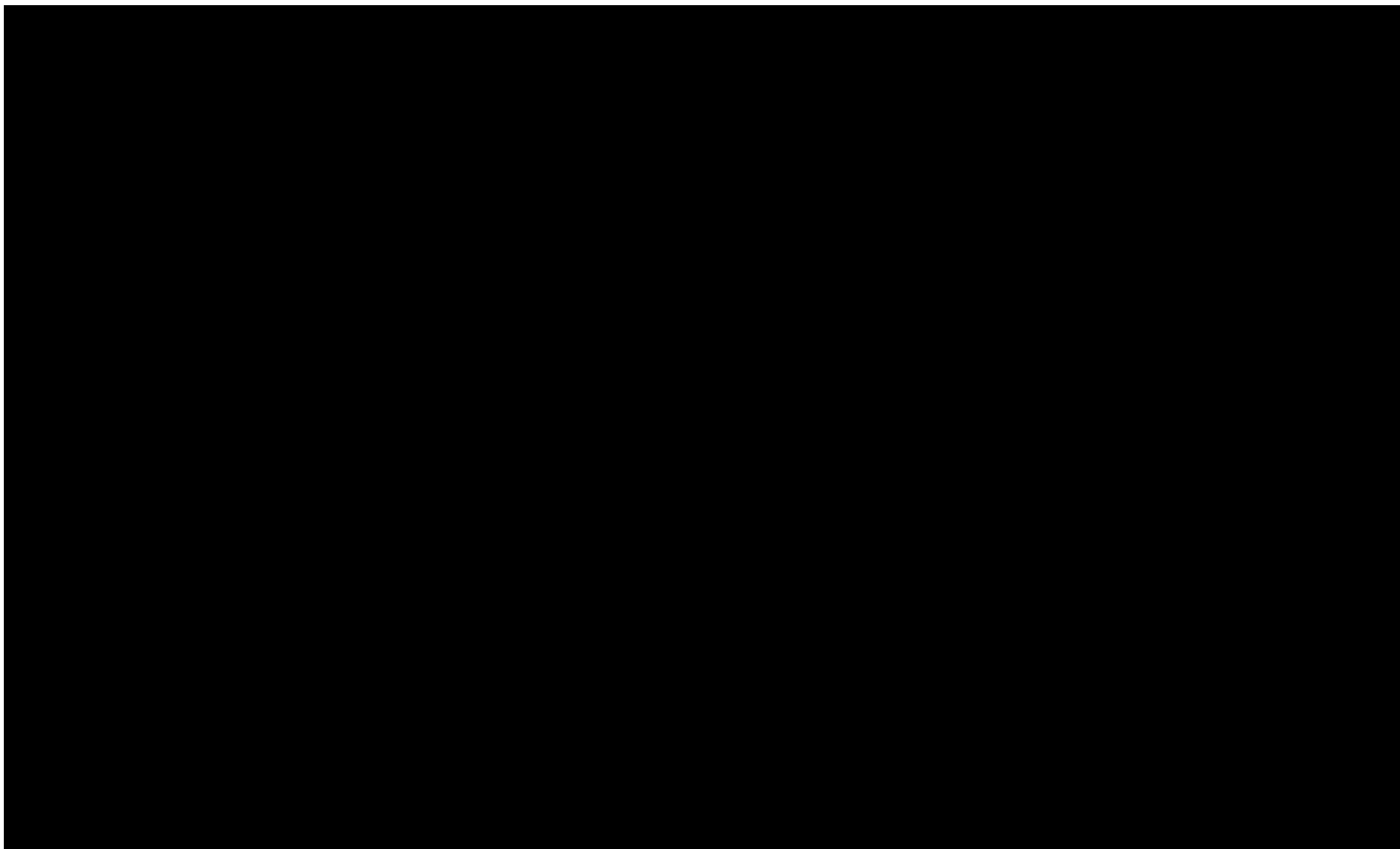


Tabela 37.

Wyniki analizy wrażliwości – wartości skrajnych w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez RSS







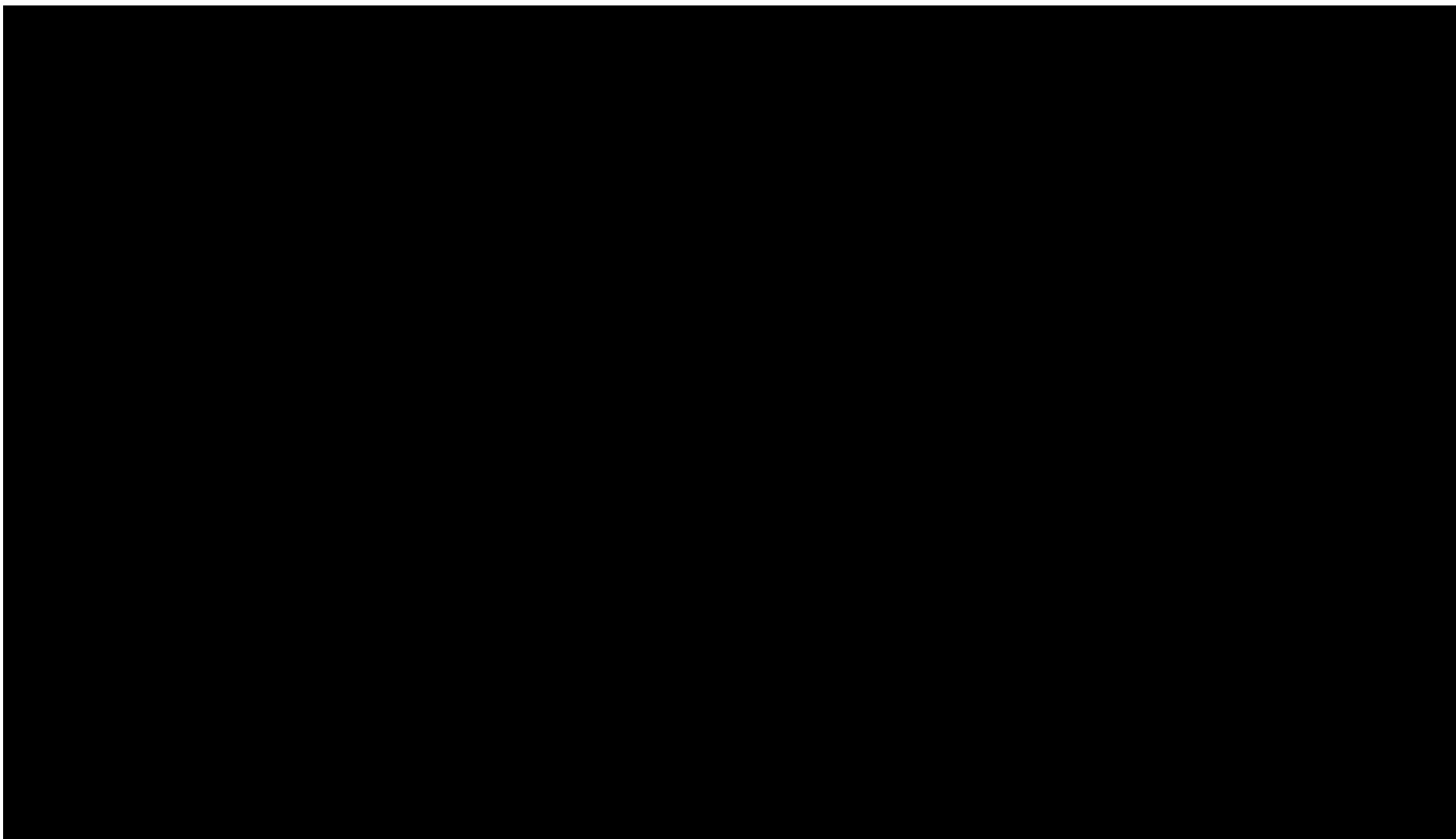
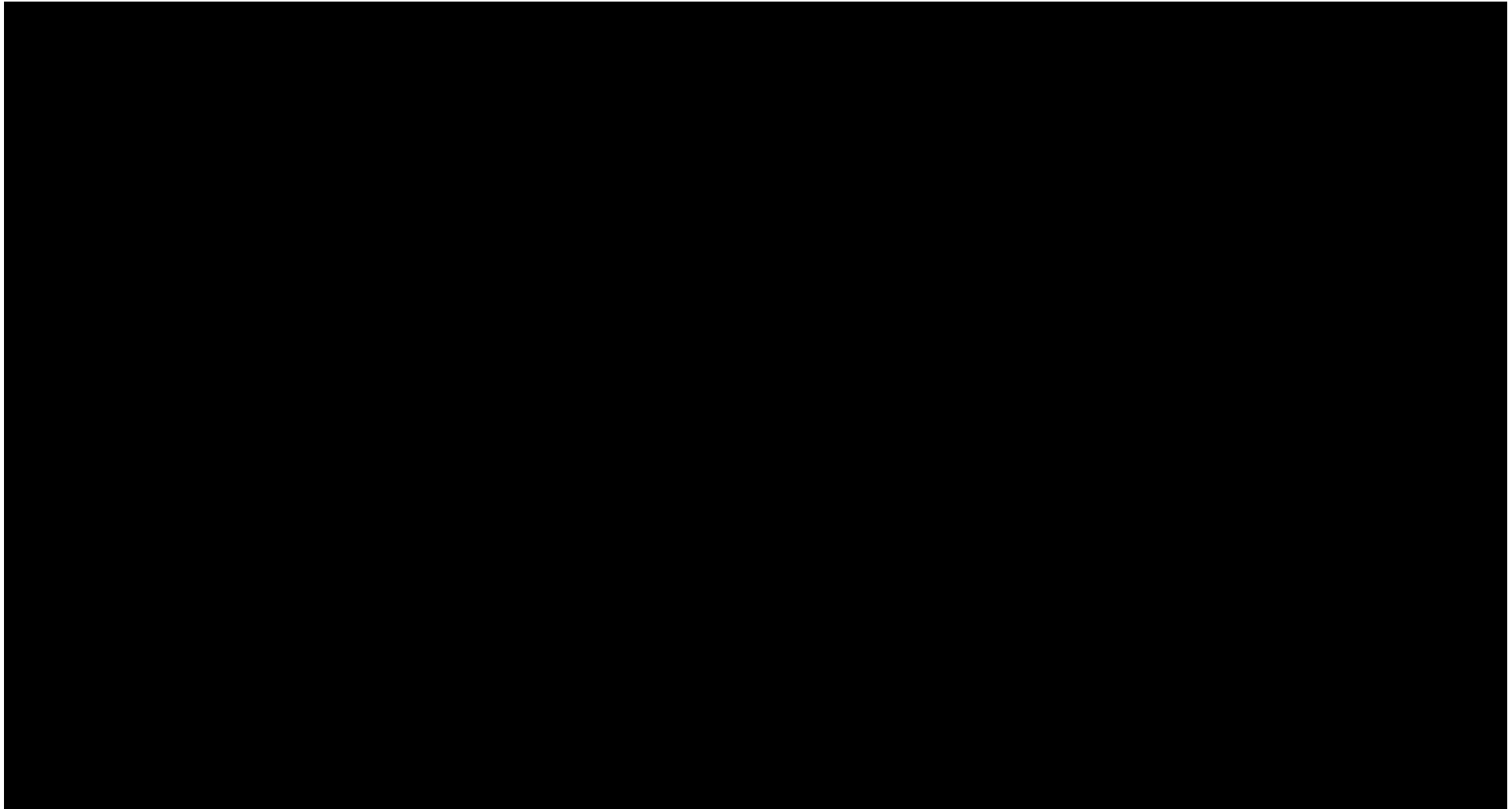
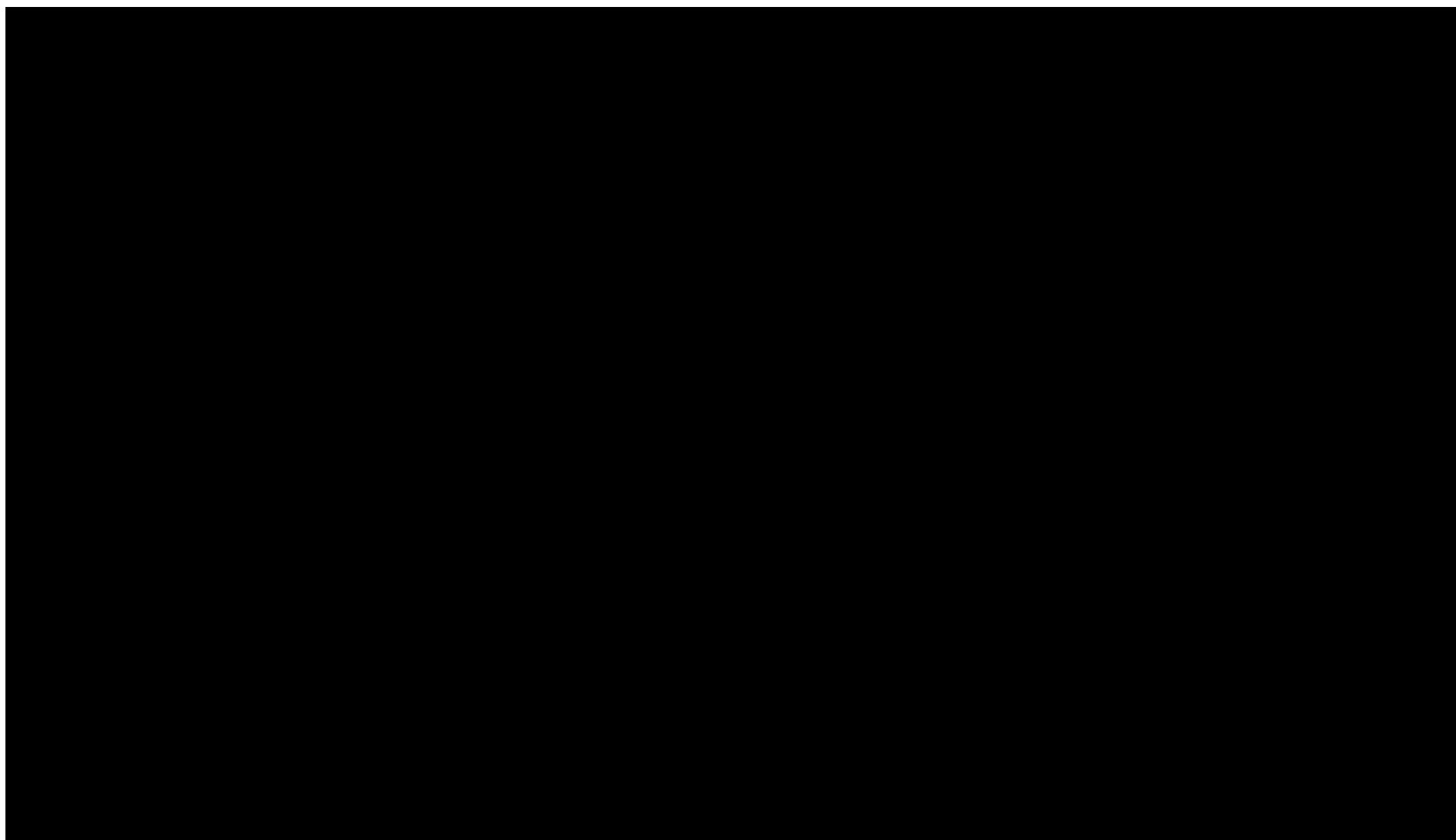


Tabela 38.

Wyniki analizy wrażliwości – scenariuszy w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z RSS





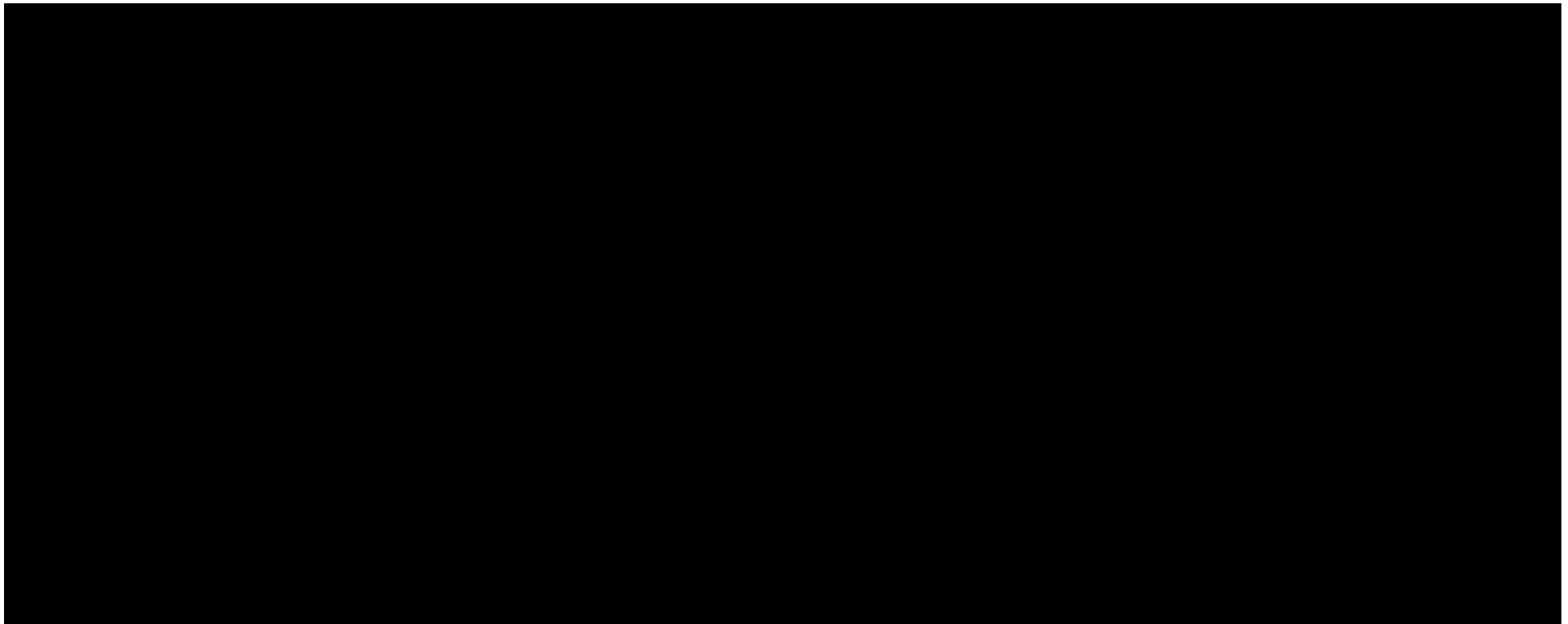
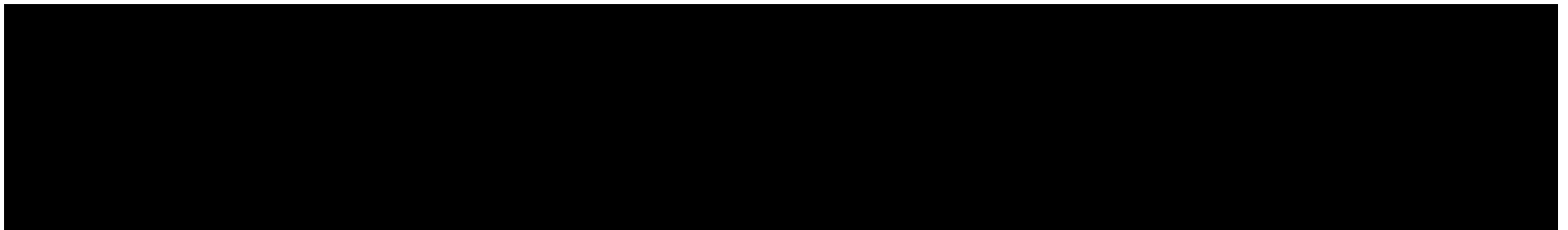
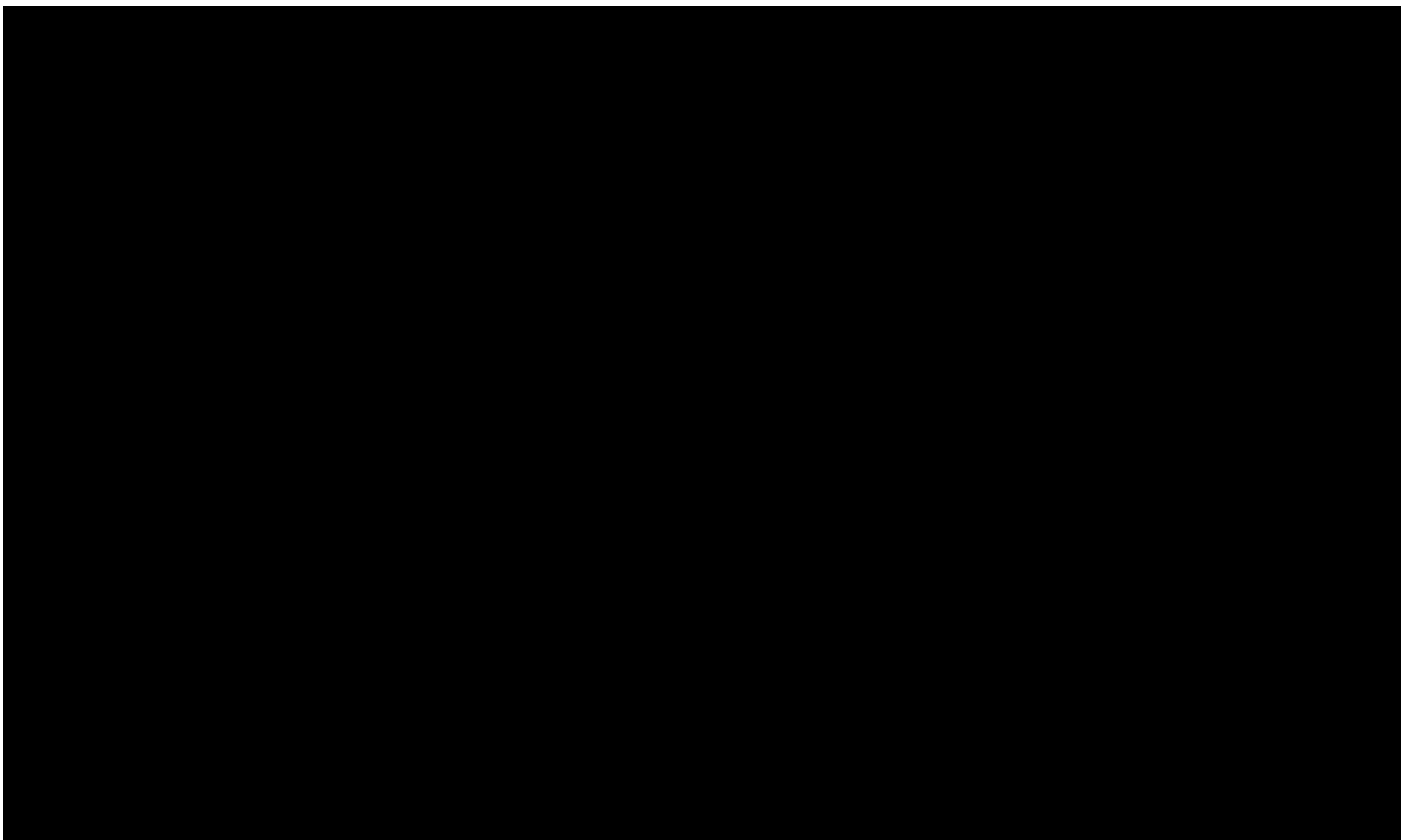
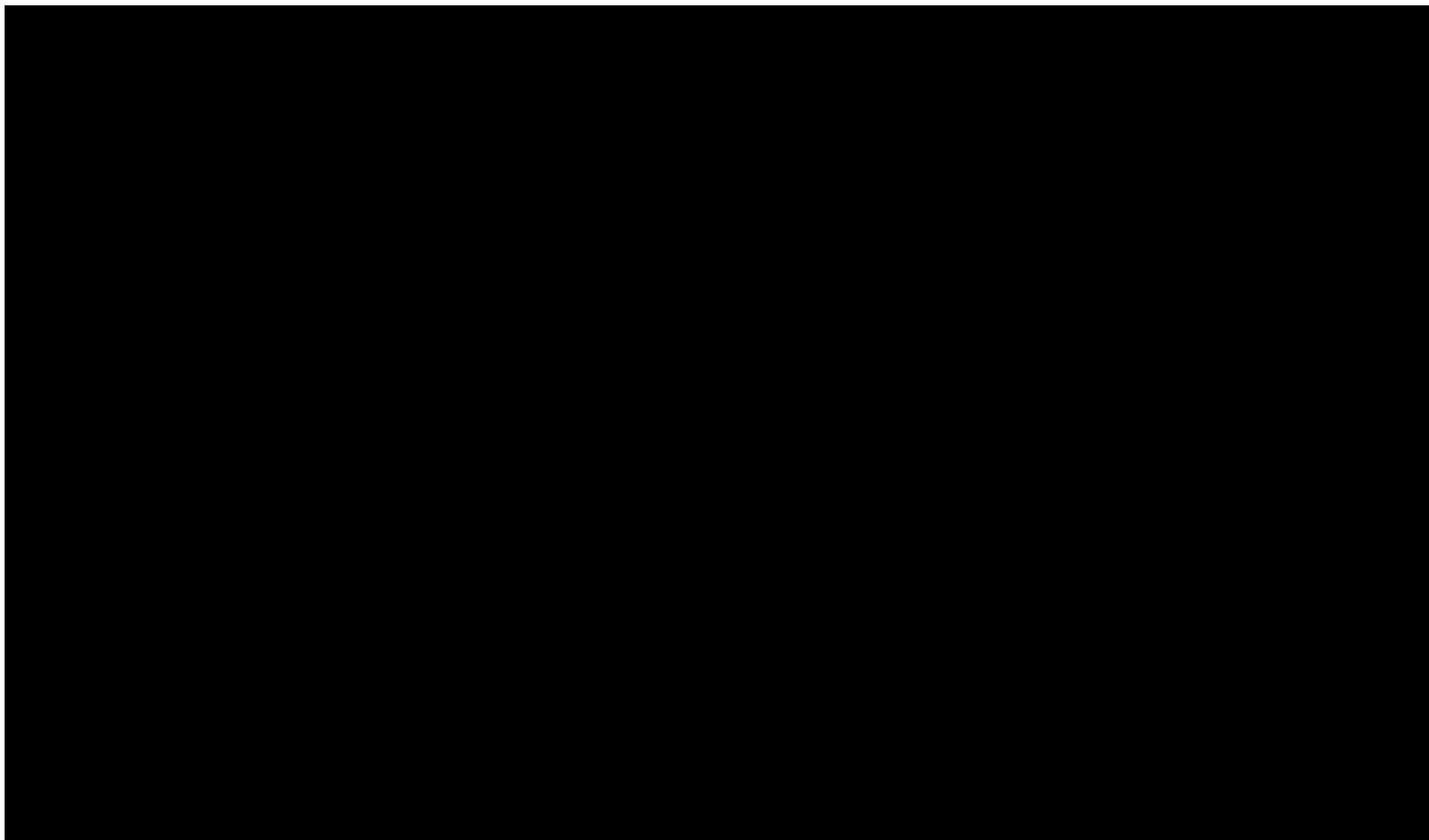
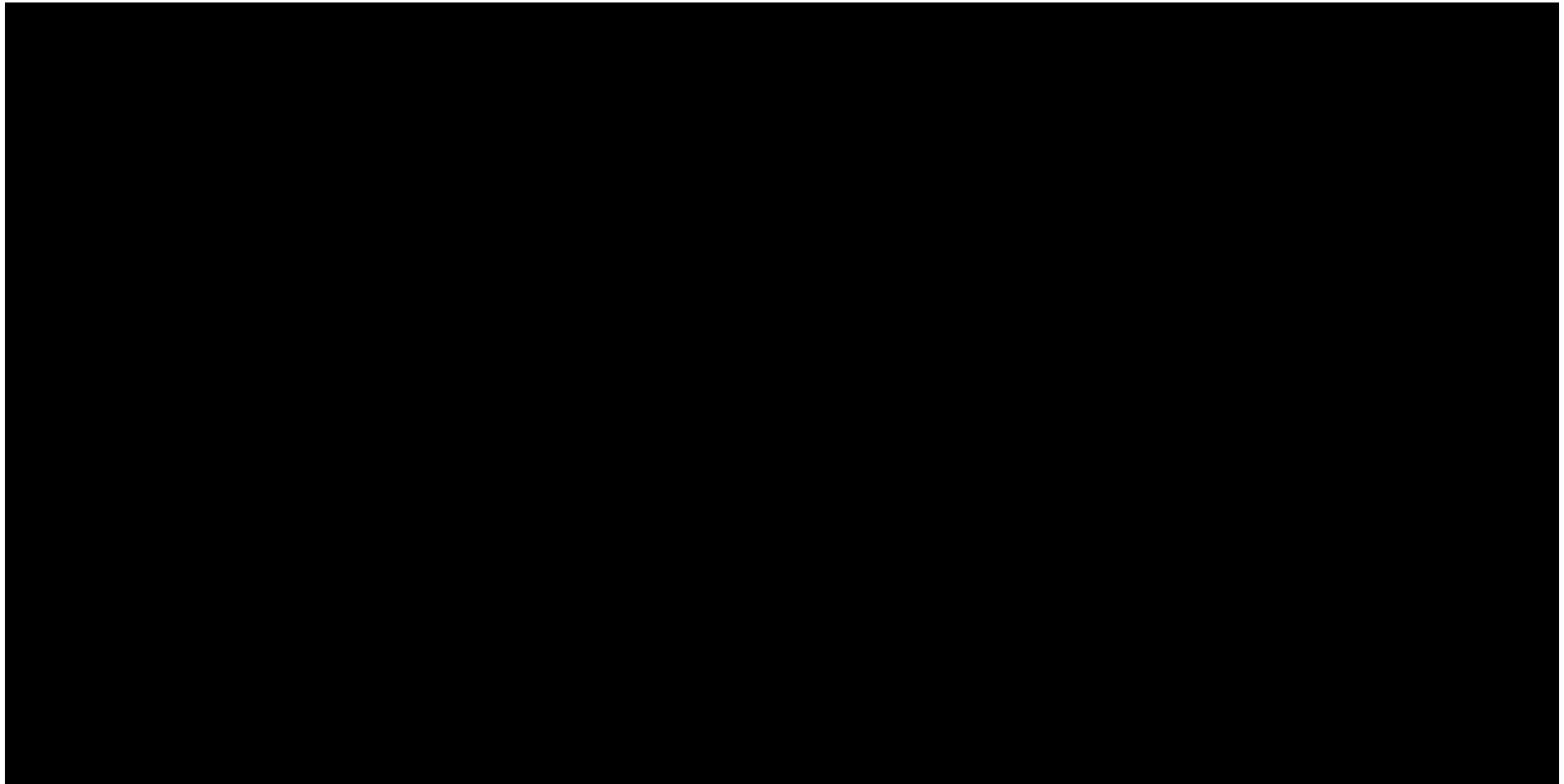


Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości – scenariuszy w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez RSS









Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem oraz zespołem Sézary'ego po niepowodzeniu wcześniejszych terapii systemowych w ramach programu lekowego nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii.

Pierwotne chłoniaki skóry CTCL należą do chorób o przewlekłym, nawracającym charakterze. Najczęściej występujący pośród CTCL ziarniniak grzybiasty charakteryzuje się nieznacznie lepszym rokowaniem, zwłaszcza przy wczesnej diagnozie [Sokołowska-Wojdyło 2013, AWA Adcetris 2019]. Przy transformacji do postaci agresywnej znacząco jednak pogarsza prognozę przeżycia, skracając życie chorych. Chorzy w zaawansowanym stadium choroby (IIB-IVB) doświadczają szybko postępującej choroby, z medianą przeżycia całkowitego na poziomie 3-5 lat [Scarlsbrick 2021].

Zespół Sézary'ego stanowi znacznie rzadziej występujący podtyp CTCL, charakteryzuje się jednak znacznie gorszym rokowaniem niż w przypadku ziarniniaka grzybiastego [AWA Adcetris 2019]. Ze względu na małą liczbę chorych brakuje również randomizowanych badań klinicznych, które wskazywałyby jednoznacznie skuteczność leczenia danymi lekami w tej jednostce chorobowej.

Ze względu na rzadkość występowania CTCL niewiele jest leków ogólnoustrojowych zatwierdzonych do leczenia MF i SS, brakuje standardowego leczenia początkowego oraz standardowych terapii dla chorych z chorobą oporną lub zaawansowaną. Ponadto odpowiedź

na stosowane leczenie najczęściej jest niecałkowita oraz często obserwowany jest nawrót choroby [Beynon 2014, EMA 2018, Scarisbrick 2021].

Stosowane terapie, zwłaszcza po wykorzystaniu opcji dostępnych aktualnie w ramach *Programu lekowego B.66* mają nikłą szansę na doprowadzenie do trwałej remisji i z czasem będą tracić na skuteczności, prowadząc do nawrotu i prób znalezienia kolejnych, innych opcji terapeutycznych.

Jedyna opcja wyleczenia chorych, jaką jest aSCT, stosowana jest u bardzo niewielkiej liczby chorych, ze względu na potencjalną toksyczność i ryzyko zgonu pacjentów [Sokołowska-Wojdyło 2018]. Stosowane u chorych chemioterapie wiążą się również z wysokim ryzykiem toksyczności i działań niepożądanych, a tym samym bardzo dużym obciążeniem dla chorych.

Rozpoznanie i leczenie CTCL może być uciążliwe dla chorych, opiekunów oraz systemu opieki zdrowotnej. Chorzy mierzą się z faktem zmniejszonego przeżycia, występowaniem chorób współistniejących i lęku, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby, mających negatywny wpływ na ich jakość życia [Lindahl 2016, Wilcox 2017, Väkevä 2017].

Członkowie rodziny i/lub nieformalni opiekunowie borykają się z obawami związanymi z nasileniem choroby i niepokojem związanym z ostateczną śmiercią ich krewnych [Orłowska 2018]. Oprócz opieki praktycznej (zapewnianie opieki fizycznej, wsparcia psychologicznego, wypełniania obowiązków domowych i prowadzenia samochodu), opiekunowie mają również do czynienia z wymagającymi fizycznie i emocjonalnie obowiązkami, takimi jak regularna zmiana opatrunków [Orłowska 2018, Dalal 2020]. W zaawansowanym CTCL wymagany poziom opieki sprawia, iż opiekunowie często przyjmują rolę „profesjonalnych” opiekunów. Charakter ran chorego może być tak niepokojący, że opiekunowie czują się niezdolni do kontynuowania leczenia [Orłowska 2018]. W przeciwieństwie do innych powiązanych problemów medycznych, objawy skórne stanowią większość obciążenia z jakim boryka się opiekun chorego [Dalal 2020]. Dodatkowo, intensywna zaangażowana pomoc opiekunów chorych może doprowadzić do ograniczenia ich aktywności zawodowej i wzrostu kosztów społecznych.

Ze względu na obciążenie symptomami, nawracający, przewlekły charakter choroby, jak również toksyczność i mnogość działań niepożądanych, jakość życia chorych jest znacząco obniżona. To samo dotyczy również opiekunów chorych. W przeprowadzonym badaniu winietowym dotyczącym opiekunów chorych na MF/SS opisywanym w *Analizie ekonomicznej* widoczne jest znaczące obniżenie ich jakości życia. Długotrwała, wyczerpująca opieka nad

chorym, często też obejmująca paliatywną opiekę w ramach hospicjum domowego może prowadzić do obniżenia jakości życia opiekunów nawet przez dłuższy czas po śmierci ich podopiecznych.

W związku z powyższym istnieje znacząca potrzeba medyczna, aby opracować nowe terapie w leczeniu CTCL, które będą ukierunkowane na wszystkie z miejsc potencjalnie zajętych chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie [EMA 2018].

Innowacyjne terapie mają wpływ nie tylko na skuteczność leczenia, ale także na szybszy powrót chorych do pracy, co oznacza mniejsze obciążenie dla opieki społecznej. Dostęp do innowacyjnych terapii odgrywa ważną rolę w leczeniu ciężkich, przewlekłych, powszechnych, ale i rzadkich chorób [Więckowska 2020]. Obiecującą opcją jest właśnie mogamulizumab, który może odsuwając w czasie lub niwelować konieczność zastosowania następnych terapii. Terapia mogamulizumabem może stanowić również pomost do jedynej opcji wyleczenia jaką jest aSCT i wpływa na długość życia chorych.

Dlatego tak istotne jest zapewnienie chorym skutecznej, potwierdzonej badaniem klinicznym opcji leczenia mogamulizumabem.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Poteligeo® w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 40.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak

Warunek	Wartość
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Ograniczenia



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Można więc wnioskować o poprawności przyjętych obliczeń.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie założono dodatkowo, że koszty naliczane chorym oparte będą na modelowaniu *Analizy ekonomicznej*, przy czym oparto się na wartościach bez uwzględnienia dyskonta. Przyjęto również uproszczone założenie o naliczaniu pełnych rocznych kosztów dla wszystkich chorych kwalifikowanych łącznie dla danego rozważanego roku analizy. Nie uwzględniono stopniowej kwalifikacji, która realnie bliższa byłaby praktyce klinicznej. Łączy się to z pewnym ograniczeniem, założenie to jest jednak konserwatywne.

Opierając się na modelowaniu kosztów na podstawie *Analizy ekonomicznej* koniecznej było uwzględnienie kosztów mogamulizumabu w zależności od porównania i rozpatrywanych kosztów dla komparatorów. Zróżnicowane źródła wykorzystane do modelowania skuteczności dla mogamulizumabu (przyjęto jednakową populację ITT dla analizowanych porównań, jednak w przypadku porównania z BV skorygowaną w ramach porównania MAIC i dopasowaną z przyjęciem innych założeń) niosą ze sobą ograniczenia. Jednak niewielkie różnice w modelowanych kosztach dla MOG potwierdzają, że nie ma to znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowe ograniczenie stanowi rozpatrywanie zbiorcze komparatora ECM oraz modelowanie skuteczności BEX na podstawie tego samego źródła danych. Takie podejście wynika z modelowania *Analizy ekonomicznej*.

Populacja docelowa oraz stosująca poszczególne opcje terapeutyczne w rozważanych scenariuszach obejmują łącznie chorych z MF oraz SS, przy czym analizowany komparator BV stanowi alternatywną opcję jedynie w subpopulacji chorych, tj. w grupie MF z występowaniem antygenu CD30+. Modelowana skuteczność dla porównania z BV charakteryzuje się ograniczeniami opisywanymi w *Analizie ekonomicznej*.

Przyjęto również naliczanie jednakowego ważonych kosztu dla analizowanych komparatorów – ECM, BEX oraz BV dla wszystkich chorych nieleczonych mogamulizumabem, mimo, że nieznanym jest dokładny etap leczenia na którym znajdują się rozważani pacjenci z populacji docelowej. To założenie również stanowi ograniczenie, jest jednak także konserwatywne.

Wszystkie założenia poczynione w *Analizie ekonomicznej*, które mają wpływ na modelowane koszty mają zastosowanie również w niniejszej analizie.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie jedyna wnioskowana prezentacja leku. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Poteligeo® (mogamulizumab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli chorzy:

- na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC), u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego.
- z zespołem Sézary'ego, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sézary'ego.

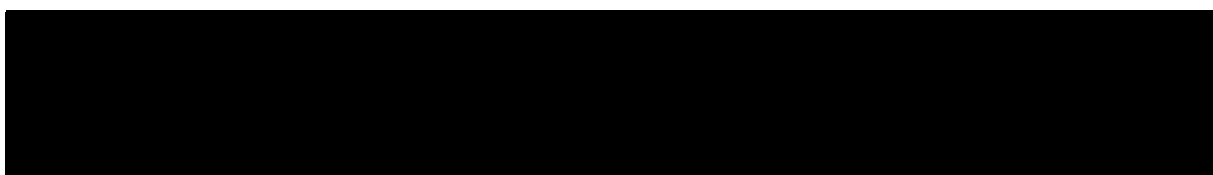
Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

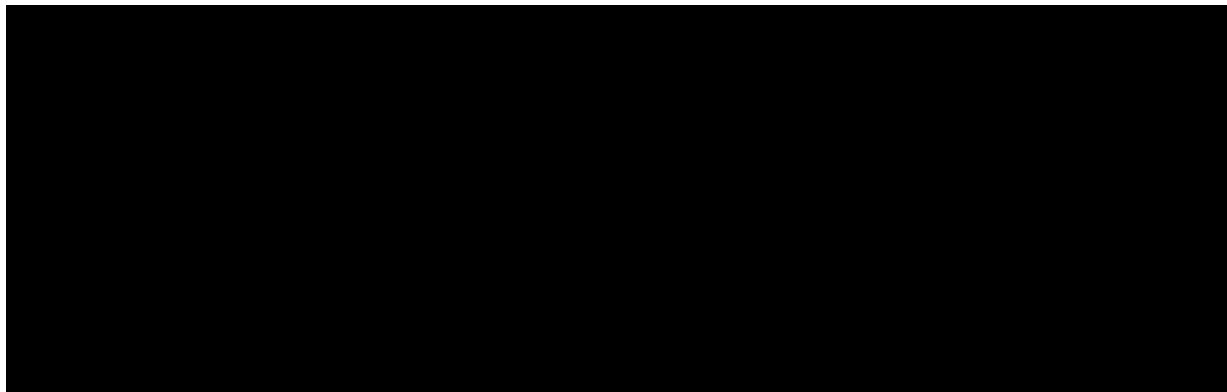
- populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- finansowych (analiza wpływu na budżet);
- organizacji udzielania świadczeń;
- etycznych i społecznych;

Analizę wykonano dla okresu 2024-2025, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz pacjenta.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytocznych AOTMiT*.

Oszacowanie populacji





Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli jedynie wykorzystywać terapię niedającą satysfakcjonujących wyników leczenia, prowadząc do szybkich nawrotów choroby, będą mogli skorzystać z terapii, która posiada potwierdzoną skuteczność w obu populacjach Poteligeo®, i jako jedyny lek ma potwierdzoną w randomizowanym badaniu klinicznym skuteczność u chorych z zespołem Sézary'ego.

W konsekwencji finansowanie leku Poteligeo® zapewni chorym z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.



Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Poteligeo® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych. Dla

analizowanej populacji chorych z chorobą rzadką MF oraz SS, po wykorzystaniu innych opcji dostępnych w ramach programu lekowego, dostępne są jedynie opcje terapeutyczne o bardzo niskiej skuteczności, dlatego też finansowanie technologii innowacyjnej terapii jaką jest mogamulizumab jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Poteligeo[®] przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Poteligeo® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Poteligeo® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Poteligeo® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

Tabela 41.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.

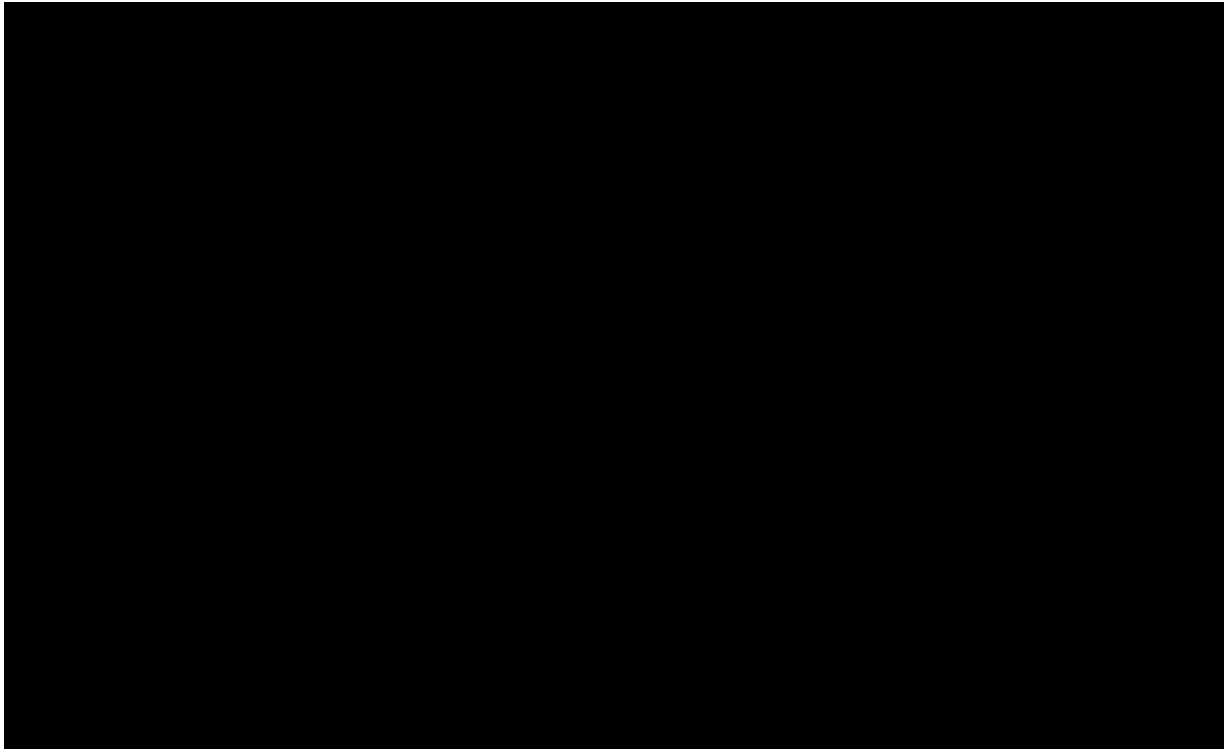
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 0.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 42.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)*



*Wartości oszacowane z dokładnością zbliżoną z tą, przyjętą dla wyników analizy

9. Spis tabel

Tabela 1. Zebrane na podstawie literatury dane dotyczące chorobowości i zapadalności chorych na MF/SS wraz z oszacowaniem populacji, w której wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana	20
Tabela 2. [REDACTED] [REDACTED]	22
Tabela 3. Liczba chorych objętych programem B.66 według <i>Sprawozdań NFZ</i>	23
Tabela 4. Dane NFZ dla PL B.66 oraz oszacowane liczebności chorych na podstawie prognoz	25
Tabela 5. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	27
Tabela 6. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	28
Tabela 7. Udziały w odniesieniu do całego rynku populacji docelowej rynku	29
Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	29
Tabela 9. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	30
Tabela 10. Rozkład dawkowania beksarotenu przedstawiony w <i>ChPL Targretin®</i> i wykorzystany w niniejszej analizie	33
Tabela 11. Dawkowanie schematów/terapii uwzględnionych w niniejszej analizie w ramieniu komparatora ECM oraz odsetki dla modelowania ramienia BEX/ECM	35
Tabela 12. Terapie uwzględnione w ramach kolejnych terapii, po progresji pierwszej opcji terapeutycznej	37
Tabela 13. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	38

Tabela 14. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	39
Tabela 15. Świadczenia terapii związanych z naświetlaniem uwzględnione w niniejszej analizie	40
Tabela 16. Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (PLN).....	40
Tabela 17. Oszacowane koszty za dawkę, wedle przyjętego dawkowania i kosztu za mg uwzględnione w analizie podstawowej.....	42
Tabela 18. Średni koszt leczenia na dawkę mogamulizumabu oszacowany wedle rozkładu chorych	42
Tabela 19. Średni koszt leczenia na dawkę brentuksymabu vedotin oszacowany wedle rozkładu chorych	43
Tabela 20. Koszty leków uwzględnione w analizie wrażliwości – wedle danych NFZ i <i>Obwieszczenia MZ</i>	44
Tabela 21. Koszt podania leków uwzględniony w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	45
Tabela 22. Koszty podania dla schematów rozpatrywanych w analizie	45
Tabela 23. Naliczane całkowite koszty roczne terapii mogamulizumabem i BEX/ECM, wraz z rozbiciem na poszczególne kategorie kosztowe, z uwzględnieniem RSS.....	48
Tabela 24. Naliczane całkowite koszty roczne terapii mogamulizumabem i BV, wraz z rozbiciem na poszczególne kategorie kosztowe, z uwzględnieniem RSS	48
Tabela 25. Koszty ponoszone w terapii mogamulizumabem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia, dla porównania MOG vs. BEX/ECM (PLN).....	49
Tabela 26. Koszty ponoszone w terapii mogamulizumabem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN), dla porównania MOG vs. BV.....	49

Tabela 27. Koszty ponoszone na lek Poteligeo® w terapii mogamulizumabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka, dla porównania MOG vs. BEX/ECM	49
Tabela 28. Koszty ponoszone na lek Poteligeo® w terapii mogamulizumabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka, dla porównania MOG vs. BV	49
Tabela 29. Koszty ponoszone w terapii komparatorem zbiorczym BEX/ECM w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)	50
Tabela 30. Koszty ponoszone w terapii komparatorem BV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)	50
Tabela 31. Ważone koszty dla interwencji MOG w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)	50
Tabela 32. Ważone koszty dla komparatorów BEX/ECM/BV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)	51
Tabela 33. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	52
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	55
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez RSS	57
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – wartości skrajnych w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	61
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – wartości skrajnych w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.....	64
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – scenariuszy w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	68
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – scenariuszy w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.....	70

Tabela 40. Aspekty społeczne i etyczne	76
Tabela 41. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83
Tabela 42. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)*	86

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	17
Rysunek 2. Dane NFZ chorych leczonych w programie lekowym B.66 wraz z prognozami na następne lata	25
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z RSS (PLN)	59
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez RSS (PLN)	60

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE i BIA Targretin 2014	Targretin (beksaroten) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. Aestimo. 2014, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/275/AW/275_AOTM_BP_4351_3_2014_Targretin_AW_AE_BIA_2014.12.06.pdf
Analiza ekonomiczna	<i>Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2023
Analiza kliniczna	<i>Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2023
AWA Adcetris 2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.11.2019, AOTMiT 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/066/AWA/66_OT.4311.11.2019_Adcetris_[brentuksymab_vedotin]_CTCL_BIP.pdf
Beynon 2014	Beynon T., Radcliffe E., Child F. i in., <i>What are the supportive and palliative care needs of patients with cutaneous T-cell lymphoma and their caregivers? A systematic review of the evidence</i> , Br J Dermatol. 2014, 170 (3):599-608
BIA Adcetris 2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HTA Consulting 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/066/AW/66_AW_4_OT.4331.11.2019_Adcetris_BIA_v_1.0_20190517.pdf
ChPL Oxolaren	Charakterystyka Produktu Leczniczego OxSORALEN®, https://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf (data dostępu: 06.02.2023 r.)
ChPL Poteligeo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.09.2022 r.)
Dalal 2020	Dalal M., Mitchell S., McCloskey C., i in. The clinical and humanistic burden of cutaneous T-cell lymphomas and response to conventional and novel therapies: results of a systematic review. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2020; 13(4):405-19
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych dotyczących skuteczności stosowanej technologii i komparatora oraz ich bezpieczeństwa na podstawie badania MAVORIC
Dane GUS	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2022-r-stan-w-dniu-30-czerwca-2022,6,33.html
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (dane z 04.2023, https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8422.html , https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8437.html)
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report POTEFIGEO®, 2018

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Hematoonkologia 2019	Hematoonkologia.pl Chłoniaki, których nie znamy. Problem, którego nie widzimy – podstawowe informacje, https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3238-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-podstawowe-informacje (data dostępu: 27.09.2022 r.)
Keto 2021	Keto J., Hahtola S., Linna M., Väkevä L., <i>Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a population-wide study on prevalence and health care use in Finland in 1998-2016</i> , BMC Health Services Research, 21:166, 2021
KRN	https://onkologia.org.pl/pl/raporty (data dostępu 20.04.2023)
Lindahl 2016	Lindahl L.M., Heide-Jørgensen U., Pedersen L., i in., <i>Risk of Acute Myocardial Infarction or Stroke in Patients with Mycosis Fungoides and Parapsoriasis</i> . Acta Derm Venereol.;96(4):530-4, 2016
Maeda 2017	Maeda Y., Nishimori H., Yoshida I., i in., <i>Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707</i> . Haematologica. 2017 Dec;102(12):2097-2103
Maryniak 2011	Maryniak RK, Janowska-Konsur A. <i>Zasady diagnostyki histoklinicznej i immunohistochemicznej chłoniaków pierwotnie skórnych</i> . Pol J Pathol 2011;1 (Supplement 1):1-22.
Orłowska 2018	Orłowska D., Selman L.E., Beynon T., i in., 'It's a traumatic illness, traumatic to witness': a qualitative study of the experiences of bereaved family caregivers of patients with cutaneous T-cell lymphoma, British Journal of Dermatology, 179, pp882-888, 2018
Program lekowy B.66	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: c 84) regulowany załącznikiem B.66 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
PTOK 2020	Sokołowska-Wojdyło M., <i>Pierwotne chłoniaki skóry</i> , Onkologia w praktyce klinicznej 2020, 6 (supl. A):467-492
PZH 2013	Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013. AOTM-OT-431-45/2013. AOTMiT 2013, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/290/RPT/DS_431_34_2_013_beksaroten_ChN.pdf
Raport Targretin 2019	Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, dostępny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.62.2019. AOTMiT 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/163/RPT/163_ot.422.62.2019_rdtl_targretin_zaczernione.pdf
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Scarlsbrick 2021	Scarlsbrick J.J., Bagot M., Ortiz-Romero P.L., <i>The changing therapeutic landscape, burden of disease, and unmet needs in patients with cutaneous T-cell lymphoma</i> , British Journal of Haematology 2021, 192:683-696

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sokołowska-Wojdyło 2013	Sokołowska-Wojdyło M. <i>Pierwotne chłoniaki skóry</i> . W: Krzakowski M, Warzocha K. <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.</i> Tom II. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Gdańsk 2013.
Sokołowska-Wojdyło 2016	Sokolowska-Wojdyło M., Florek A., Zaucha J.M., i in., <i>Polish Lymphoma Research Group Experience With Bexarotene in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma</i> . <i>Am J Ther.</i> 2016 May-Jun;23(3):e749-56.
Sokołowska-Wojdyło 2018	Sokołowska-Wojdyło M., Walewski J., Jędrzejczak W.W., i in., <i>Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+</i> , <i>Hematologia</i> 2018, tom 9, nr 2, 83-89
Sprawozdania NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał w latach 2016 r. – 2022 r.
Studziński 2013	Studziński M, Chemilowska E, Krause A. <i>Environmental risk factors for cutaneous T-cell lymphomas</i> . <i>Hematological Oncology</i> 2013 31 Suppl. 1(213)
Ustawa o refundacji	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 Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 1938 i 2105)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Väkevä 2017	Väkevä L., Lipsanen T., Sintonen H., Ranki A., <i>Morbidity and Causes of Death in Patients with Cutaneous T-cell Lymphoma in Finland</i> . <i>Acta Derm Venereol</i> ; 9;97(6):735-738, 2017
Wilcox 2017	Wilcox R.A., <i>Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management</i> , <i>Am J Hematol.</i> ;92:1085-1102, 2017
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lipca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 77/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ z dnia 1 marca 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

