

Targretin[®] (beksaroten)

w leczeniu chorych

*z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym,
z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym*

***Analiza ekonomiczna
i wpływu na system ochrony zdrowia***

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę VP Valeant Sp. z o.o. sp. j.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 września 2014 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	17
1. Analiza ekonomiczna	21
1.1. Cel analizy.....	22
1.2. Problem decyzyjny	22
1.2.1. Populacja	22
1.2.2. Oceniana interwencja.....	22
1.2.3. Komparatory.....	23
1.2.4. Efekty zdrowotne	23
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Targretin i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	30
1.3. Metodyka analizy	33
1.3.1. Strategia analityczna	33
1.3.2. Perspektywa analizy	34
1.3.3. Horyzont czasowy.....	34
1.3.4. Dyskontowanie.....	35
1.3.5. Model ekonomiczny	35
1.3.5.1. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	35
1.3.5.1.1. Zużycie zasobów	36
1.3.5.1.2. Koszty terapii	41
1.3.6. Walidacja modelu.....	52
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	55
1.4.1. Metodyka	55
1.4.1.1. Cel.....	55
1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	55
1.4.1.3. Źródła danych wtórnych.....	55
1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	56
1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	56
1.5. Wyniki analizy podstawowej	59
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji	59

1.5.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	61
1.5.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	62
1.5.4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	67
1.5.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).....	67
1.5.4.1. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	68
1.6. Analiza wrażliwości.....	70
1.6.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	72
1.6.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	75
1.7. Dyskusja i wnioski końcowe	78
2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	82
2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	83
2.1.1. Cel.....	83
2.1.2. Metodyka	83
2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	84
2.1.4. Perspektywa analizy	85
2.1.5. Horyzont czasowy.....	86
2.1.6. Porównywane scenariusze	86
2.1.7. Populacja docelowa.....	86
2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	87
2.1.7.2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych	94
2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	106
2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	106
2.1.10. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	107
2.1.10.1. Analiza kosztów i zużycie zasobów.....	108
2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet	112
2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	112
2.1.11.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet	113

2.1.11.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet	114
2.1.11.4. Wariant podstawowy	118
2.1.11.4.1. Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	118
2.1.11.4.1. Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	121
2.1.11.5. Wariant minimalny	125
2.1.11.5.1. Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	125
2.1.11.5.2. Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	129
2.1.11.6. Wariant maksymalny	133
2.1.11.6.1. Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	133
2.1.11.6.2. Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	137
2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	142
2.3. Aspekty etyczne i społeczne	142
2.4. Wnioski końcowe	144
3. Piśmiennictwo	147
4. Załączniki	151
4.1. Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary'ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia. (PPL Targretin 2014)	153
4.2. Wkład autorów w opracowanie raportu	156
4.3. Spis tabel	157
4.4. Spis wykresów	161

Wykaz skrótów

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CA	ocena złożona (z ang. <i>Composite Assessment</i>)
CBCL	chłoniaki skórne B-komórkowe (z ang. <i>Cutaneous B-Cell Lymphoma</i>)
CCR	remisja odpowiedź kliniczna (z ang. <i>Clinical Complete Remission</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego;
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTCL	Chłoniak skórny T-komórkowy (z ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>)
ECP	Fotofereza pozaustrojowa (z ang. <i>extracorporeal photopheresis</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness ratio</i>)
IFN	interferon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MF	ziarniniak grzybiasty (z ang. <i>Mycosis Fungoides</i>)
MTX	metotreksat (ang. <i>Methotrexate</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba chorych w badaniu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLs	chłoniaki nieziarnicze (z ang. <i>non-Hodgkin lymphomas</i>)
NK	komórki naturalnej cytotoksyczności (z ang. <i>natural killers</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
pc	Powierzchnia ciała
PCLs	pierwotne chłoniaki skórne (z ang. <i>Primary Cutaneous Lymphomas</i>)
PCR	polimerazowa reakcja łańcuchowa (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PEC	<i>The Primary End point Classification</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment of Clinical Condition</i>
PGBCh	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)

PPL	Projekt Programu Lekowego
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
PR	remisja częściowa (z ang. <i>Partial Remission</i>)
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	Badanie z randomizacją
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SS	zespół Sézary'ego (z ang. <i>Sézary Syndrome</i>)
TNM	klasyfikacja TNM (wielkość guza pierwotnego, przerzuty w węzłach chłonnych, przerzuty odległe, narządowe) – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (z ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i>)
TNMB	Klasyfikacja <i>Tumor-Nodes-Metastasis-Blood</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania beksarotenu (Targretin) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary'ego (*ChPL Targretin 2014*, *PPL Targretin 2014*).

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Targretin, przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia chłoniaka skórno T-komórkowego: ICD-10 C84.0 ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary'ego.

Zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Targretin (beksaroten). Wynika to z faktu, iż celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, gdzie beksaroten jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania leku Targretin w nowym programie lekowym.

Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Targretin), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania oraz dawki początkowej, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (*AOTM 2010*). Ponieważ *de facto* porównywane są tylko różne warianty finansowania tej samej technologii medycznej założenie o brak różnic w skuteczności wydaje się całkowicie zasadne. W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza

ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Ponieważ przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT, uznano, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Zgodnie z *ChPL Targretin 2014* oraz *PPL Targretin 2014* leczenie beksarotenem ma charakter ciągły. Terapię beksarotenem należy kontynuować, dopóki przynosi korzyść pacjentowi, czyli do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stopień 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych) (*PPL Targretin 2014*, *ChPL Targretin 2014*). Kluczowe parametry analizy zdefiniowano w oparciu o polskie badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014*, przedstawiające rzeczywistą praktykę kliniczną w naszym kraju. Opisano w nim wszystkich chorych leczonych w Polsce beksarotenem w latach 2007-2012. W populacji w stadium zaawansowania IB-IVB długość terapii beksarotenem wyniosła 13 miesięcy. W związku z tym w analizie przyjęto 13 miesięczny horyzont czaso-

wy odpowiadający czasowi trwania terapii beksarotemem. Ponieważ horyzont czasowy przekracza okres 1 roku, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontowania równą 5%, natomiast w analizie wrażliwości 0%.

Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. W przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten (*Ustawa 2011*). [REDACTED]

W scenariuszu aktualnym cena netto produktu Targretin (75 mg × 100 kaps.) była równa [REDACTED]

W scenariuszu nowym nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka, zakłada się, że cena netto produktu Targretin (75 mg × 100 kaps.) wyniesie [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze

wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W analizie ekonomicznej porównywano koszty terapii beksarotemem w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary’ego. W leczeniu obejmującym chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary’ego można wyróżnić następujące składowe koszty: koszty beksarotenu, koszty związane z podaniem leku, monitorowaniem leczenia oraz z diagnostyką oraz koszty leczenia towarzyszącego obliczone m.in. na podstawie danych z *PPL Targretin 2014*, *ChPL Targretin 2014* oraz badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-żyteczności przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W wyniku przeprowadzonego w dniu 27 sierpnia 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego *Malone 2013*. Celem badania *Malone 2013* była ocena opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL: beksaroten, denileukin diftotox, romidepsyna, woinostat oraz ECP. Najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do terapii interferonem-alfa ma ECP równy 50 890\$/skuteczna odpowiedź ogółem. W przypadku terapii beksarotenu w terapii zaawansowanego chłoniaka skórny T-komórkowego jest ona mniej efektywna oraz bardziej kosztowna niż terapia interferonem-alfa.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie

mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Targretin w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sezary’ego w dwóch wariantach finansowania: aktualnym oraz nowym.

Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

W przypadku perspektywy płatnika publicznego koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [redacted] a koszt scenariusza aktualnego jest równy [redacted]. Oszacowana cena progowa leku Targretin jest równa [redacted] i jest o około [redacted], niż proponowana przez podmiot odpowiedzialny.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Koszt leczenia beksarotenem obliczony z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w scenariuszu aktualnym wynosi [redacted] a w scenariuszu nowym jest równy [redacted]. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [redacted]. Oszacowana cena progowa leku Targretin jest równa [redacted] i jest o około [redacted] niż proponowana przez podmiot odpowiedzialny.

Analiza bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

W przypadku perspektywy płatnika publicznego koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [redacted] a koszt scenariusza aktualnego jest równy [redacted]. Oszacowana cena progowa leku Targretin jest równa [redacted] i jest o około [redacted] niż proponowana przez podmiot odpowiedzialny.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Natomiast koszt leczenia beksarotenem obliczony z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w scenariuszu aktualnym wynosi [redacted] a w scenariuszu nowym jest równy [redacted]. Oszacowana cena progowa leku Targretin jest równa [redacted] i jest o około [redacted], niż proponowana przez podmiot odpowiedzialny.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów: średniej powierzchni ciała chorego, wielkości dawki początkowej, odsetka pacjentów wymagających redukcji dawki leku, długości terapii, wartości ryczałtu diagnostycznego oraz stopy dyskontowej.

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

W [Redacted text block]

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Targretin (beksaroten) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia”.

Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Targretin (patrz: Rozdział 1.3.5.1). Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym. Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której terapia beksarotenu finansowana jest w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu obejmującym ziarniaka grzybiastego i chorobę Sézary’ego.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Targretin, w ramach nowego programu leczenia chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego.

W analizie przyjęto, że zmiana sposobu finansowania beksarotenu nie spowoduje zmiany prognozo-

wanych liczebności chorych z MF i SS leczonych beksarotenu w porównywanych scenariuszach.

Ponieważ charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można wykluczyć, że finansowanie beksarotenu w innej formie, niż program lekowy, byłoby możliwe także w 1 linii leczenia CTCL, co może zwiększać przyrost liczby leczonych tym lekiem w scenariuszu aktualnym. Z drugiej strony można oczekiwać, iż wdrożenie programu lekowego dedykowanego dla beksarotenu zwiększy jego dostępność i więcej chorych będzie otrzymywać takie leczenie, jednakże program lekowy wprowadza zawężenie populacji docelowej (zgodnej z ChPL) do chorych w stadium zaawansowania choroby 1B i powyżej według klasyfikacji TNM. Te dwa mechanizmy powinny wzajemnie się znosić i można przyjąć, że łączna liczba leczonych w obu porównywanych scenariuszach będzie podobna.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Targretin w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia

programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywaną wielkością populacji docelowej i co za tym idzie przewidywaną liczbą rocznych pacjentoterapii.

Oszacowanie liczebności populacji włączonej do programu lekowego w kolejnych latach ustalono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych. Na potrzeby niniejszej analizy zostało przeprowadzone badanie ankietowe, które miało na celu zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzaniem refundacji preparatu Targretin (beksaroten) w ramach programu lekowego obejmującego chorych z zespołem Sézary'ego i chorych z ziarniniakiem grzybiastym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Opierając się na badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* w analizie przyjęto, że średnia długość terapii beksarotem wyniesie 13,0 miesięcy. Ponieważ terapia trwa dłużej, niż rok, liczba leczonych w danym roku będzie wyższa od liczby włączanych chorych.

[Redacted text block]

Zasadnicza część analizy kosztów została oszacowana w analizie ekonomicznej, w rozdziale 1.3.5.1.

Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, finansowanie ziarniniaka grzybiastego i choroby Sézary'ego z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy. W przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten, gdyż nie istnieje obecnie grupa limitowa, do której włączenie tego leku byłoby zasadne (te same wskazania, podobna skuteczność [Redacted text block]).

[Redacted text block]



Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

W wariantach podstawowym analizy zostały zaprezentowane łączne wydatki ponoszone na realizację jednorocznego leczenia z udziałem produktu Targretin w analizowanym wskazaniu.

Wariant podstawowy (RSS, PPP)

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 7,47 mln zł do 3,45 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 7,17-3,31 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą o, odpowiednio, 0,30 mln zł, 0,14 mln zł i 0,13 mln zł.

Wariant podstawowy (RSS, PPP+P)

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na

poziomie od 7,48 mln zł do 3,45 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 7,17-3,31 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą o, odpowiednio, 0,30 mln zł, 0,14 mln zł i 0,13 mln zł.

Wariant podstawowy (bez RSS, PPP)

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 7,47 mln zł do 3,45 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 11,45-5,29 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 3,98 mln zł, 2,09 mln zł i 1,85 mln zł.

Wariant podstawowy (bez RSS, PPP+P)

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 7,48 mln zł do 3,45 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 11,46-5,29 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 3,98 mln zł, 2,09 mln zł i 1,85 mln zł.

Wariant minimalny (RSS, PPP)

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu

aktualnym oszacowano na poziomie od 7,19 mln zł do 2,95 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 6,89-2,84 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, 0,29 mln zł, 0,12 mln zł i 0,12 mln zł.

Wariant minimalny (RSS, PPP+P)

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 7,19 mln zł do 2,96 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 6,90-2,84 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, 0,29 mln zł, 0,12 mln zł i 0,12 mln zł.

Wariant minimalny (bez RSS, PPP)

Oszacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym wynoszą od 7,19 mln zł do 2,95 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, są na poziomie: 11,02-4,54 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 3,83 mln zł, 1,83 mln zł i 1,58 mln zł.

Wariant minimalny (bez RSS, PPP+P)

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-

2017, w scenariuszu aktualnym wynoszą od 7,19 mln zł do 2,96 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 11,02-4,54 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 3,83 mln zł, 1,83 mln zł i 1,58 mln zł.

Wariant maksymalny (RSS, PPP)

Obliczone z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 7,76 mln zł do 3,94 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 7,44-3,78 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, 0,32 mln zł, 0,16 mln zł i 0,15 mln zł.

Wariant maksymalny (RSS, PPP+P)

Obliczone z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym ustalono na poziomie od 7,76 mln zł do 3,94 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 7,45-3,79 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, 0,32 mln zł, 0,16 mln zł i 0,15 mln zł.

Wariant maksymalny (bez RSS, PPP)

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym wynoszą od 7,76 mln zł do 3,94 mln zł

rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, są na poziomie: 11,89-6,05 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 4,13 mln zł, 2,36 mln zł i 2,11 mln zł.

Wariant maksymalny (bez RSS, PPP+P)

Obliczone z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotemem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym są na poziomie od 7,76 mln zł do 3,94 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 11,90-6,05 mln zł rocznie. W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 4,13 mln zł, 2,36 mln zł i 2,11 mln zł.

Wnioski końcowe

Celem analizy było oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Targretin (beksaroten) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłonia-ka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia”.

Ponieważ stosowanie beksarotenu w opinii ekspertów klinicznych oraz Prezesa AOTM w populacji docelowej jest terapią na tyle skuteczną, że jej finansowanie ze środków publicznych jest zasadne, przyjęto, że w rozpatrywanym horyzoncie czaso-

wym, lek Targretin będzie nadal refundowany w obecnej formie. Natomiast zgodnie z propozycją wnioskodawcy, w analizie przyjęto, że najlepszą formą finansowania beksarotenu byłby dedykowany program lekowy, co zostało uwzględnione w scenariuszu nowym [REDACTED]

[REDACTED] wynikające częściowo z faktu, iż projekt proponowanego programu lekowego, w porównaniu z obecną praktyką kliniczną (wynikającą z zapisów ChPL) zakłada rozpoczęcie leczenia obniżoną dawką leku (14 dni), ale przede wszystkim generowane dzięki zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, mając na uwadze fakt, iż charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można wykluczyć, że przy dalszym finansowaniu beksarotenu w tej formie, byłoby możliwe jego stosowanie także w 1 linii leczenia CTCL. Natomiast wprowadzenie finansowania dla zawężenia populacji docelowej (w ramach programu lekowego) do chorych w stadium zaawansowania choroby 1 B i powyżej według klasyfikacji TNM nie spowoduje wzrostu wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przyszłości w porównaniu ze stanem obecnym.

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	-
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.4
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.3.5.1 Rozdział 1.5.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.3.5.1
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.2
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.3
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Dołączono do wniosku
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 1.5.4
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 1.5.4
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.5.4.1
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.5.4.1
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.3.41.3.4 Rozdział 1.3.5.1
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Nie dotyczy
9. Analiza wrażliwości zawiera:	-
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.6
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.5.4
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.5.4
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.3
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.4
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	Rozdział 2.1.7

Kryterium	Miejsce w dokumencie
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 2.1.8
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.1.7
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.9
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.7
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 2.1.11.1
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.11.4
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.11.4
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 2.1.11.4
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 2.1.11.5, Rozdział 2.1.11.6
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 2.1.3 Rozdział 2.1.11.3
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	Dołączono do wniosku
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 2.1.5
3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1. pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdział 2.1.10.1
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 2.1.11.4.1 Rozdział 2.1.11.5.1 Rozdział 2.1.11.6.1
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 2.1.11.4.1 Rozdział 2.1.11.5.2 Rozdział 2.1.11.6.2
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.1.3
6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania beksarotenu (Targretin) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary'ego (*ChPL Targretin 2014, PPL Targretin 2014*).

Analiza została wykonana na zlecenie wnioskodawcy (*VP Valeant Sp. z o.o. sp. j.*), w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie produktu Targretin refundacją w ramach programu lekowego, w zakresie wymienionego wskazania zamiast obowiązującego finansowania tej technologii w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

W następnych rozdziałach przedstawiono kluczowe elementy rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T-komórkowego (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma, CTCL*), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Targretin, przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego: ICD-10 C84.0 ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary'ego (patrz: Rozdział 4.1.).

1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Targretin (75 mg kapsułka miękka) u dorosłych chorych z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0) i choroba Sézary'ego (ICD-10: C84.1).

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β , γ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co wskazuje, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. *In vitro* beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczających się. *In vivo* beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórnego T-komórkowego.

Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Targretin® wydano w dniu 29 marca 2001. Ostatnie przedłużenie tego pozwolenia nastąpiło 29 marca 2006 (*ChPL Targretin 2014*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*).

1.2.3. Komparatory

Zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Targretin (beksaroten). Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, gdzie beksaroten jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Targretin w nowym programie lekowym.

Szczegółowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*).

1.2.4. Efekty zdrowotne

Ocena efektów zdrowotnych w analizie została oparta na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa, wykonanych w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2014b*).

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo beksarotenu w populacji chorych z zaawansowanymi chłoniakami skórnymi T-komórkowymi (CTCL, z ang. *Cutaneous T-Cell Lymphoma*) – ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym: *Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyła 2014*.

W badaniu *Duvic 2001* przedstawiono informacje o efektywności leczenia beksarotenem w populacji chorych z CTCL w stadium bardziej zaawansowanym (IIB-IVB), zaś w próbie *Duvic 2001a* u pacjentów z mniej zaawansowanymi postaciami CTCL (I-IIA). Odnaleziono także polskie badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiające rzeczywistą praktykę kliniczną w naszym kraju – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007-2012. Większość stanowili chorzy z zaawansowaną postacią nowotworu (95% chorych co najmniej stadium IB). W pozostałych próbach (*Abbott 2009* i *Querfeld 2004*) autorzy przedstawili wyniki dotyczące stosowania beksarotenu we własnych ośrodkach – u wszystkich chorych występował CTCL w stadium \geq IB. Najwięcej ośrodków badawczych uwzględniły badania *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*, odpowiednio 26 i 18. W próbie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiono dane z 5 ośrodków polskich. Pozostałe badania zostały przeprowadzone w jednym ośrodku.

Wszystkie włączone próby opisano jako badania bez randomizacji i grupy kontrolnej. Badania *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* były próbami prospektywnymi, a pozostałe badania miały charakter retrospektywny.

W większości analizowanych badań ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania. W próbie *Duvic 2001* sprecyzowano, że analizę wykonywano, gdy wszyscy włączeni pacjenci ukończyli 16. tydzień leczenia lub zostali wycofani przed tym tygodniem, ale przed momentem wycofania wszystkich chorych z badania. Z kolei w badaniu *Abbott 2009* wyniki przedstawiano także w populacji chorych, którzy ukończyli \geq 1 miesiąc monoterapii beksarotenem.

W badaniu *Querfeld 2004* podano, że mediana przeżycia w grupie pacjentów stosujących beksaroten nie została osiągnięta.

We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono dane na temat odpowiedzi na leczenie. W próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* ocenę odpowiedzi przeprowadzono z wykorzystaniem trzech różnych narzędzi: PEC (*Primary End point Classification*), PGA (*Physician's Global Assessment of Clinical Condition*) oraz CA (*composite assessment*). W pozostałych badaniach (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004*, *Sokołowska-Wojdyło 2014*) zastosowano kryteria zbliżone do PGA (w publikacjach nie zastosowano takiej nazwy), z tym, że w próbach *Abbott 2009*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano dodatkowo, że w przypadku chorych z zespołem Sézary'ego konieczne było stwierdzenie prawidłowych wyników morfologii krwi (dla CCR) lub 50% redukcji liczby komórek nowotworowych (dla PR). Zatem dane z tych badań dotyczące odpowiedzi przedstawiano łącznie z wynikami oceny PGA w próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*.

W większości analizowanych badań odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie mieścił się w zakresie od 44% do 60% (*Abbott 2009, Duvic 2001 i Duvic 2001a*). Znacznie większy odsetek odpowiedzi obserwowano w badaniu na populacji polskiej – wyniósł on 81%. Autorzy polskiego badania wskazali, że tak duży odsetek odpowiedzi może wynikać z przyjętego odmiennego sposobu hierarchizowania odpowiedzi – w przeciwieństwie do innych badań autorzy próby *Sokołowska-Wojdyło 2014* przyjmowali, że nawet przy początkowej progresji choroby, późniejsze uzyskanie poprawy przez chorego stanowi podstawę do sklasyfikowania go jako odpowiadającego na leczenie. Co więcej autorzy podali, że nie wymagali także potwierdzenia odpowiedzi na leczenie poprzez wykonanie biopsji. Zaznaczyć należy także różnice w częstości odpowiedzi występujące między badaniem *Abbott 2009* i *Quéreux 2013*, które, pomimo podobnego dużego odsetka chorych z zespołem Sézary'ego (odpowiednio 32% i 37%), wynosiły odpowiednio 44% i 60% – może być to spowodowane wielkością średniej dziennej dawki beksarotenu podawanej w próbach, która w próbie *Abbott 2009* była o 50 mg/m² mniejsza niż w badaniu *Quéreux 2013*. Najmniejszą częstość odpowiedzi na leczenie uzyskano w próbie *Querfeld 2004* i wyniosła ona 21% – autorzy badania wskazali, że tak niski odsetek odpowiedzi może wynikać z przyjętego przez nich założenia, że w przypadku progresji choroby przy jednoczesnej poprawie skórnej, u chorego następowała zmiana terapii, co mogło powodować większe prawdopodobieństwo zakwalifikowania go jako pacjenta z niepowodzeniem leczenia. Bardzo zbliżony między badaniami był natomiast odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję, który wyniósł 9-14% (*Abbott 2009, Duvic 2001a, Quéreux 2013 i Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Tabela 1. Odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję kliniczną lub remisję częściową; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.

Kryteria oceny odpowiedzi	Poszczególne rodzaje odpowiedzi	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
		monoterapia (N = 28)**	łącznie [^] (N = 66) ^{^^}	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)			
PGA	ORR (CCR + PR)	13 (46%)	29 (44%)	27 (48%)	20 (53%)	14 (50%; 95% CI: 32%; 69%)	9 (60%; 95% CI: 35%; 85%)	19 (60%)	4 (21%)	17 (81,0%)
	CCR	4 (14%)	6 (9%)	bd.	bd.	2 (7%)	4 (27%)	4 (13%)	0 (0,0%)*	3 (14,3%*)
	PR	9 (32%)	23 (35%)	bd.	bd.	13 (46%)*	6 (40%)*	15 (47%)	4 (21%)	14 (67%)*
CA	ORR (CCR + PR)	bd.	bd.	15 (27%)	18 (47%)	10 (36%; 95% CI: 18%; 54%)	7 (47%; 95% CI: 21%; 72%)	bd.	bd.	bd.
PEC	ORR (CCR + PR)	bd.	bd.	25 (45%)	21 (55%)	15 (54%; 95% CI: 35%; 72%)	10 (67%; 95% CI: 43%; 91%)	bd.	bd.	bd.
	CCR	bd.	bd.	1 (2%)	5 (13%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w 8. tygodniu leczenia CCR występowała u 2 (3%) chorych, a PR u 20 (30%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii);

*** u jednego chorego stwierdzono całkowitą remisję kliniczną, jednak obserwowano u niego stałe podwyższone stężenie komórek Sézary'ego i w 11. miesiącu wystąpiła u niego progresja choroby;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} w 8. tygodniu leczenia CCR występowała u 2 (10%) chorych, a PR u 10 (50%) chorych.

W badaniach *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiono informacje na temat czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; badania *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 (N = 32)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana (zakres) [dni]	120 (60-270)*	90 (30-270)*	180 (14-197)	59 (22-169)	56,7 (27,3-114,1)*	91,7 (14,0-259,0)*	90 (30-990)* ^{^^}	średnia: 54* (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} czas do uzyskania odpowiedzi nie różnił się w zależności od stadium zaawansowania choroby, był także podobny w podgrupie chorych z zespołem Sézary'ego.

Odpowiedź na zastosowaną terapię uzyskiwano po czasie leczenia o medianie wynoszącej od 56,7 do 180 dni w próbach *Abbot 2009*, *Duvic 2001* i *Duvic 2001*, lub średnio po czasie 54 dni w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

W próbach *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* odnaleziono informacje na temat czasu trwania odpowiedzi na leczenie (CCR lub PR), który zdefiniowano jako czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji wymagającej leczenia. Dane prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; badania *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	Abbott 2009		Quéreux 2013 (N = 19)	Querfeld 2004 (N = 4)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 17)
	monoterapia (N = 13)	łącznie [^] (N = 29)			
Czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana (zakres) [miesiące]	9 (3-42) ^{^^}	8 (1-> 48)**	15,8 (2-63)	7,3 (1,8-12)	16,4 (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tym 2 pacjentów, u których odpowiedź utrzymywała się przez 3 i 4 miesiące, aż do momentu przerwania leczenia z powodu wykonania przeszczepu szpiku kostnego;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} w tym jeden pacjent, u którego odpowiedź utrzymywała się 3 miesiące, aż do momentu wykonania przeszczepu szpiku.

Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie 7,3-16,4 miesiąca.

Dane na temat odsetka chorych z chorobą stabilną odnaleziono w badaniach *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*. Informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 4. Choroba stabilna; badania *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	Abbott 2009		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie ^{^^} (N = 66)			
Liczba chorych z chorobą stabilną (%)	5 (18%) [^]	15 (23%) ^{**}	10 (31%)	4 (21%)	2 (10%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w 8. tygodniu leczenia StD występowała u 22 (33%) chorych;

[^] w 8. tygodniu leczenia StD występowała u 6 (30%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii);

^{^^} cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Częstość występowania choroby stabilnej wynosiła od 10% do 31%.

Tylko w próbie *Quéreux 2013* oceniano punkt końcowy zdefiniowany jako kontrola choroby – czyli odsetek chorych z całkowitą remisją, remisją częściową oraz chorobą stabilną. Ponieważ w części badań możliwe było samodzielne obliczenie tego odsetka, dane te zebrano w poniższej tabeli wspólnie z informacjami z badania *Quéreux 2013*.

Tabela 5. Kontrola choroby; badania *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	Abbott 2009		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)			
Liczba chorych z kontrolą choroby (%)	18 (64%)*	44 (67%*)	29 (91%)*	8 (42%)*	19 (90%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Częstość uzyskiwania kontroli choroby była w większości analizowanych badań wysoka i mieściła się w zakresie od 67% do 91%. Jedynie w próbie *Querfeld 2004* odsetek chorych z remisją całkowitą, częściową lub chorobą stabilną był niższy i wynosił 42%.

Informacje dotyczące nawrotów choroby u pacjentów odpowiadających na leczenie przedstawiono w badaniach *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a* i *Quéreux 2013* – dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Nawrót choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a i Quéreux 2013.

Parametr	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 (N z CCR lub PR wg PGA = 19)
	monoterapia (N z CCR lub PR wg PGA = 12)	łącznie [^] (N z CCR lub PR wg PGA = 28)	300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PEC = 25)	> 300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PEC = 21)	300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PGA = 15)	> 300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PGA = 10)	
Czas do wystąpienia nawrotu choroby; mediana (zakres) [dni]	bd.	bd.	299 (57-299)	385 (94-456)	nie osiągnięto	452,9 (58,8-452,9)*	średnio: 660* (bd.)
Liczba chorych z nawrotem choroby (%)	7 (58%)*	16 (55%)*	9 (36%)	8 (38%)	2 (13%)	5 (50%*)	3 (16%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

U pacjentów z wczesnymi stadiami CTCL nawroty choroby obserwowano u podobnego odsetka chorych bez względu na wielkość dawki początkowej beksarotenu, odpowiednio 36% i 38%. Z kolei u chorych z zaawansowanym stadium CTCL częstość nawrotów była mniejsza w podgrupie chorych rozpoczynających leczenie beksarotenem w dawce 300 mg/m²/dzień w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano dawkę > 300 mg/m²/dzień, odpowiednio 13,3% vs 50,0%. Mediana dni do nawrotu choroby była nieco krótsza w przypadku chorych we wczesnych stadiach CTCL w porównaniu do pacjentów z zaawansowaną postacią CTCL, odpowiednio 299-385 dni vs 452,9 dni. Największy odsetek nawrotów choroby zaobserwowano w próbie Abbott 2009 – wynosił on 58% w podgrupie chorych leczonych beksarotenem w monoterapii i 55% w całej populacji uwzględnionej w badaniu (w tym u chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Ocenę występowania progresji choroby przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 7. Progresja choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.

Parametr	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	300 mg/m ² /d (N = 58)	> 300 mg/m ² /d (N = 38)	300 mg/m ² /d (N = 28)	> 300 mg/m ² /d (N = 15)			
Czas do wystąpienia progresji choroby; mediana (zakres) [dni]	bd.	bd.	bd.	bd.	210 (7,7-210,0)*	515,9 (14,7-515,9)*	bd.	bd.	bd.

Parametr	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013	Querfeld 2004	Sokołowska-Wojdyło 2014
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	300 mg/m ² /d (N = 58)	> 300 mg/m ² /d (N = 38)	300 mg/m ² /d (N = 28)	> 300 mg/m ² /d (N = 15)	(N = 32)	(N = 19)	(N = 21)
Liczba chorych z progresją choroby (%)	2 (7%) ^{^^}	8 (12%) ^{**}	22 (39%)	12 (32%)	bd.	bd.	3 (9%)	11 (58%)	2 (10%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w 8. tygodniu leczenia PD występowała u 8 (12%) chorych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} w 8. tygodniu leczenia PD występowała u 2 (10%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii).

Odsetek chorych z progresją choroby wynosił od 7% do 58%. Mediana czasu do stwierdzenia progresji choroby została podana jedynie w badaniu *Duvic 2001a* – w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie beksarotenem w dawce 300 mg/m²/dzień wyniosła 201 dni, a w podgrupie chorych z dawką początkową beksarotenu > 300 mg/m²/dzień wyniosła 515,9 dnia.

Dane na temat przeżycia wolnego od zdarzenia (*event-free survival*) odnaleziono w próbach *Abbott 2009* i *Querfeld 2004*. W badaniu *Abbott 2009* zdefiniowano go jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia beksarotenem do momentu wystąpienia istotnego zdarzenia, natomiast w próbie *Querfeld 2004* określono go jako czas od momentu włączenia do badania do wystąpienia zdarzenia – w obu próbach do zdarzeń zaliczano progresję choroby, zmianę leczenia, poważne komplikacje albo zgon pacjenta. Informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przeżycie wolne od zdarzenia; badania *Abbott 2009* i *Querfeld 2004*.

Parametr	Abbott 2009		Querfeld 2004
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	(N = 19)
Przeżycie wolne od zdarzenia; mediana (zakres) [miesiące]	11 (3-44)	7 (1,5-54)	5,29 (bd.)

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

W badaniu *Abbott 2009* mediana przeżycia wolnego od zdarzenia wynosiła 11 miesięcy w podgrupie chorych leczonych monoterapią i 7 miesięcy dla wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu, a w próbie *Querfeld 2004* 5,29 miesiąca.

1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Targretin i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W raporcie skróconym ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013 dotyczącym beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C84.7 zostały opublikowane dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Targretin ze środków publicznych. W poniższej tabeli zostały przedstawione odpowiedzi, jakich udzieli Prezes NFZ w piśmie z dnia 12.11.2013 roku w zakresie liczby wniosków, zgód oraz kosztów refundacji dla ocenianej technologii (AOTM-DS-431-34/2013).

Tabela 9. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0; C84.1; C84.5, C85.7.

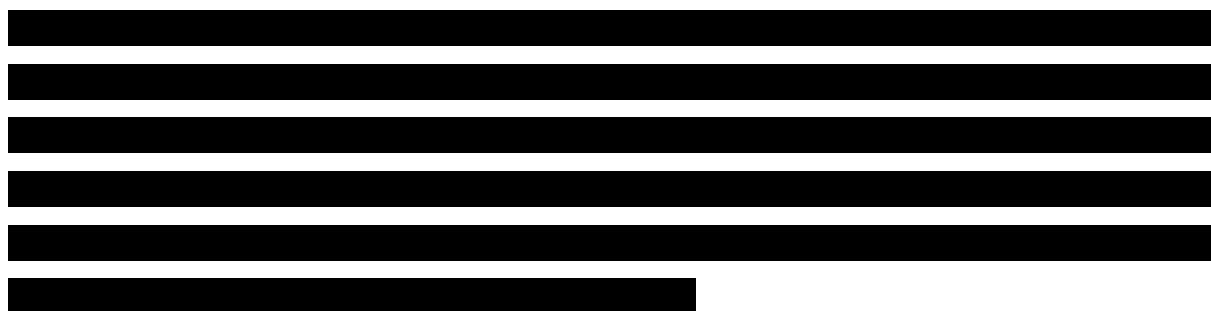
Rok	Kod rozpoznania wg ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C84	2	1	604 851,48
	C84.0	8	6	1 231 760,57
	C84.1	2	1	263 031,43
	C84.5	3	2	326 590,00
	C85.7	2	2	538 552,44
I-VI. 2013	C84	1	1	302 425,74
	C84.0	4	3	408 878,33
	C84.1	1	1	292 500,00
	C84.5	2	2	84 820,00
	C85.7	1	1	105 210,00

Na podstawie danych przekazanych przez prezesa NFZ wynika, iż w latach 2012-2013 wydanych było kilka zgód na leczenie beksarotenenem pacjentów z SS i MF, a koszt na cykl wahał się od 263 tys. zł do 1,2 mln zł (AOTM-DS-431-34/2013).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Biorąc pod uwagę:

- brak refundowanych leków o zbliżonym do beksarotenu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania,
- brak odpowiedników preparatu Targretin refundowanych w rozważanym wskazaniu,

na podstawie art. 15 ust. 2 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (*Ustawa 2011*), zgodnie, z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten.



Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

1.3. Metodyka analizy

1.3.1. Strategia analityczna

Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Targretin), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania oraz dawki początkowej, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (*AOTM 2010*). Ponieważ *de facto* porównywane są tylko różne warianty finansowania tej samej technologii, założenie o brak różnic w skuteczności wydaje się w pełni zasadne. W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Ponieważ przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT, uznano, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*).

Konieczność kalkulacji ilorazów kosztów i wyników zdrowotnych w przypadku wnioskowanej technologii medycznej jest niezasadne. Zgodnie z zapisami art. 13. ust 3 i 4 ustawy o refundacji, obliczenie ilorazów kosztów i wyników zdrowotnych ma na celu ustalenie, dla którego komparatora (technologii medycznej dotychczas refundowanej w danym wskazaniu) wartość tego ilorazu jest najkorzystniejsza. Ponieważ w rozpatrywanej sytuacji mamy do czynienia z jednym komparatorem (ta sama technologia, refundowana w inny sposób), kalkulacja tego ilorazu jest zbędna. Kalkulacja wspomnianych parametrów oraz odpowiadających im cen „progowych” – § 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia jest zasadna w przypadku, gdy nie jest możliwe jednoznaczne wykazanie wyższości lub braku różnic w wynikach zdrowotnych wnioskowanej technologii w stosunku do określonych komparatorów, co mam miejsce w przypadku braku badań RCT bezpośrednio porównujących te technologie. W takiej sytuacji nie można wykluczyć, że istnieją jednak różnice w efektach między porównywanymi technologiami i kalkulacja oraz porównanie ilorazów kosztów i efektów pozwala na wnioskowanie (choć ograniczone) dotyczące opłacalności tych technologii. Jeżeli jednak mamy sytuację, gdy występuje niewątpliwy brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, zgodnie z § 5 ust. 3

Rozporządzenia można analizę ekonomiczną ograniczyć do analizy minimalizacji kosztów. Ponieważ w analizowanym przypadku porównywane jest stosowanie produktu Targretin, uwzględniając jedynie inny sposób wyceny tej technologii, oczywiste jest, że nie ma mowy o różnicach w efektach zdrowotnych (skuteczności i bezpieczeństwie). Dlatego kalkulacja ilorazów kosztów i efektów w tej sytuacji nic nie wnosi – obliczone w analizie minimalizacji kosztów średnie koszty terapii należałyby podzielić przez taką samą wartość efektów w przypadku obu porównywanych scenariuszy i ceny zbytu netto zdefiniowane w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia byłyby identyczne, jak ceny zbytu netto określone w § 5 ust. 4 Rozporządzenia.

W opracowaniu uwzględniono aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

1.3.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

1.3.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z *ChPL Targretin 2014* oraz *PPL Targretin 2014* leczenie beksarotenem ma charakter ciągły. Terapię beksarotenem należy kontynuować, dopóki przynosi korzyść pacjentowi, czyli do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stoper 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych) (*PPL Targretin 2014*, *ChPL Targretin 2014*).

Polskie badanie *Sokołowska-Wojdyła 2014* przedstawia rzeczywistą praktykę kliniczną w naszym kraju – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007–2012. W populacji w stadium zaawansowania IB-IVB długość terapii beksarotenem wyniosła 13 miesięcy. W związku

z tym w analizie przyjęto 13 miesięczny horyzont czasowy odpowiadający czasowi trwania terapii beksarotenem.

Zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęty horyzont czasowy umożliwia odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów występujących pomiędzy porównywanymi technologiami (AOTM 2010).

1.3.4. Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy przekracza okres 1 roku, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontowania równą 5%, natomiast w analizie wrażliwości 0%.

1.3.5. Model ekonomiczny

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów terapii chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Targretin, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.

1.3.5.1. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyycznych istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej, jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014),
- Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014);
- Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 28/2012).

W leczeniu obejmującym chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego można wyróżnić następujące składowe kosztów:

- koszty beksarotenu, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z PPL Targretin 2014 oraz ChPL Targretin 2014;
- koszty podania leku;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia towarzyszącego.

Szczegółową kalkulację kosztów przedstawiono w dalszej części raportu.

1.3.5.1.1. Zużycie zasobów

W celu określenia zużycia beksarotenu w czasie terapii dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary'ego należało określić długość trwania leczenia, wielkość dawki jednorazowej oraz częstość podawania kapsułek.

Długość trwania leczenia została ustalona w oparciu o polskie retrospektywne badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014*, które uznano za najbardziej wiarygodne źródło wartości tego parametru. Do badania *Sokołowska-Wojdyło 2014* włączono wszystkich pacjentów z CTCL leczonych beksarotenem w Polsce w latach 2007-2012. W badaniu poddano retrospektywnej analizie 21 chorych na MF i SS i zgodnie z wiedzą autorów opracowania byli to jedyni pacjenci leczeni beksarotenem w Polsce w tym okresie. Na podstawie klasyfikacji TNMB określono, że na początku leczenia beksarotenem u 3 pacjentów występował MF we wczesnym stadium, u 16 pacjentów MF i u 2 chorych z SS choroba była w stadium zaawansowanym. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące długości trwania terapii beksarotenem.

Tabela 10. Średni czas trwania terapii w poszczególnych leczonych grupach (na podstawie Sokołowska-Wojdyło 2014).

Podgrupa	Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia [lata]	Średni czas trwania terapii [miesiące]
Wszyscy pacjenci	58,6	14,5
Wczesne stadium	64,0	23,7
Zaawansowane stadium	57,7	13,0

Opierając się na badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* w analizie przyjęto, że średnia długość terapii beksarotenenem wyniesie 13,0 miesiące ($13,0 \times 30,44 = 396$ dni). Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wariant, w którym założono długość terapii według populacji w stadium IA-IVB, czyli równej 14,5 miesiąca.

Zgodnie z zapisami ChPL, chorzy przyjmują lek w normalnej dawce ($300 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$), natomiast w projekcie programu lekowego znajdują się zapisy o rozpoczęciu terapii od dawki mniejszej (150 mg/m^2 przez 14 dni). Zgodnie z treścią *ChPL Targretin 2014* oraz *PPL Targretin 2014* w przypadku wystąpienia objawów toksyczności preparatu dawkę podstawową można zmniejszyć do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$, a następnie do $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$, lub przejściowo zaprzestać podawania leków. Jeśli nie występują objawy toksyczności, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. (*ChPL Targretin 2014*, *PPL Targretin 2014*). Zatem średnia obniżona dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$.

Tabela 11. Obniżenie dawki Targretin (*ChPL Targretin 2014*, *PPL Targretin 2014*).

Pierwsza redukcja dawki	Druga redukcja dawki	Średnia redukcja dawki
Do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c./dobę}$	Do $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$	Do $150 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c./dobę}$

W badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*, w przypadku 3 pacjentów zmniejszono dawkę dobową z powodu działań niepożądanych – odpowiednio: hipercholesterolemii, nadciśnienia i zaburzeń ze strony układu pokarmowego oraz krwawiącego wrzodu żołądka. Natomiast u 1 pacjenta dawkę stopniowo zwiększano z uwagi na tolerancję leku i po osiągnięciu CR za pomocą leku doustnego pacjenta przestawiono na beksaroten w postaci żelu.

Tabela 12. Odsetek chorych z redukcją dawki beksarotenu (na podstawie Sokołowska-Wojdyło 2014).

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych w badaniu	21

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych u których zredukowano dawkę leku	3
Liczba chorych u których zwiększono dawkę leku	1
Odsetek chorych z redukcją dawki	9,52%

Uwzględniając zarówno liczbę osób, u których wymagana była redukcja dawki leku jak i jej zwiększenie oszacowano, że u 9,52% chorych wymagana jest redukcja dawki w czasie terapii beksarotenem.

Najwcześniej w czasie pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dziennej dawki. Zgodnie z treścią *PPL Targretin 2014* w czasie pierwszych 30 dni terapii badania powinny zostać przeprowadzone dwukrotnie, co oznacza, że termin pierwszej wizyty w ramach której następuje monitorowanie leczenia przypada w połowie miesiąca, czyli na dwa tygodnie od rozpoczęcia terapii. Ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących częstości wizyt w czasie terapii beksarotenem w scenariuszu obecnym przyjęto, że plan tych wizyt w scenariuszu nowym oraz aktualnym jest taki sam. W związku z tym w analizie długość stosowania dawki obniżonej leku wynosi 382 dni (= 396 - 14). Podsumowując, przyjęto, że 9,5% chorych w scenariuszu aktualnym ma dawkę beksarotenu zredukowaną z 300 do 150 mg/m² p.c., a w scenariuszu nowym, u takiego samego odsetka chorych po pierwszych 14 dniach terapii nie zwiększa się dawki ze 150 do 300 mg/m² p.c.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała.

Tabela 13. Dawka początkowa (300 mg/m²/dobę) zgodna z polem powierzchni ciała –Targretin 75 mg (ChPL Targretin 2014).

Pole powierzchni ciała [m ²]	Całkowita dawka dobową [mg/dobę]	Ilość kapsułek Targretin 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 analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych będzie równa 1,75 m², co oznacza, że pacjent przyjmuje 7 kapsułek leku na dzień przez cały okres trwania terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono całkowitą dawkę beksarotenu w czasie terapii w scenariuszu aktualnym.

Tabela 14. Całkowita dawka beksarotenu – scenariusz aktualny.

Parametr	Wartość
Zużycie leku – etap początkowy[^]	
Dawka początkowa	300 mg/m ² pc/dobę
Liczba kapsułek na dzień	7 kapsułek
Czas stosowania dawki początkowej	14 dni
Całkowita dawka początkowa	98 kapsułek
Całkowita dawka podstawowa: zużycie leku – bez redukcji dawki	
Dawka podstawowa	300 mg/m ² pc/dobę
Liczba kapsułek dziennie	7 kapsułek
Czas stosowania dawki podstawowej	382 dni*
Całkowita dawka I rok	2 459 kapsułek
Całkowita dawka II rok	213 kapsułek
Całkowita dawka	2 672 kapsułek
Całkowita dawka: zużycie leku – z redukcją dawki	
Dawka obniżona	150 mg/m ² pc/dobę
Liczba kapsułek dziennie	3 kapsułki
Czas stosowania dawki obniżonej	382 dni
Całkowita dawka obniżona I rok	1 054 kapsułek
Całkowita dawka obniżona II rok	91 kapsułek
Całkowita dawka obniżona	1 145 kapsułek
Średnie zużycie leku (po uwzględnieniu redukcji dawki u 9,5% chorych)	
Całkowita dawka I rok	2 423 kapsułek**
Całkowita dawka II rok	201 kapsułek
Całkowita dawka	2 624 kapsułek

- [^] w scenariuszu aktualnym podział na dawkę początkową i podstawową nie był konieczny (są one równe), jednakże dla zachowania spójności z opisem zużycia zasobów w scenariuszu nowym został on wprowadzony;
- * całkowita długość terapii wynosi 13,0 miesięcy, czyli 396 dni. Zatem 396 dni (całkowita długość terapii) – 14 dni (czas stosowania dawki początkowej) = 382 dni;
- ** = $(100\% - 9,5\%) \times 2\,459$ kapsułek + $9,5\% \times 1\,145$ kapsułek; analogiczne oszacowanie dla całkowitej dawki w II roku.

W scenariuszu aktualnym zużycie beksarotenu po uwzględnieniu, że u części chorych dawka leku ulegnie redukcji (9,5%) w pierwszym roku wyniesie 2 423 kapsułki, a w kolejnym 201 kapsułek.

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego terapia beksarotenenem będzie finansowana w ramach wnioskowanego programu leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego: ICD-10 C84.0 ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Zgodnie z treścią programu leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 150 mg/m² pc/dobę i prowadzone przez 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² pc/dobę. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie dziennej ilości kapsułek leku Targretin, przy założeniu, że średnia powierzchnia ciała chorego wynosi 1,75 m².

Tabela 15. Dzienna ilość kapsułek Targretin – scenariusz nowy.

Dawka	Czas stosowania	Dzienna liczba kapsułek Targretin 75 mg
150 mg/m ²	pierwsze 14 dni terapii	3
300 mg/m ²	od 15 dnia terapii	7

W analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych będzie równa 1,75 m², co oznacza, że pacjent przez pierwsze 14 dni terapii przyjmuje 3 kapsułki leku dziennie, a od 15 dnia do końca leczenia następuje zwiększenie dawki do 7 kapsułek na dobę.

W poniższej tabeli przedstawiono całkowitą dawkę beksarotenu w czasie terapii w scenariuszu nowym.

Tabela 16. Całkowita dawka beksarotenu – scenariusz nowy.

Parametr	Wartość
Zużycie leku – etap początkowy	
Dawka początkowa	150 mg/m ² pc/dobę
Liczba kapsułek na dzień	3 kapsułki
Czas stosowania dawki początkowej	14 dni
Całkowita dawka początkowa	42 kapsułki

Parametr	Wartość
Zużycie leku – bez redukcji dawki	
Dawka podstawowa	300 mg/m ² pc/dobę
Liczba kapsułek dziennie	7 kapsułek
Czas stosowania dawki podstawowej	382 dni*
Całkowita dawka I rok	2 459 kapsułek
Całkowita dawka II rok	213 kapsułek
Całkowita dawka	2 672 kapsułek
Zużycie leku – z redukcją dawki	
Dawka obniżona	150 mg/m ² pc/dobę
Liczba kapsułek dziennie	3 kapsułki
Czas stosowania dawki obniżonej	382
Całkowita dawka obniżona I rok	1 054 kapsułek
Całkowita dawka obniżona II rok	91 kapsułek
Całkowita dawka obniżona	1 145 kapsułek
Średnie zużycie leku (po uwzględnieniu redukcji dawki u 9,5% chorych)	
Całkowita dawka I rok	2 367 kapsułek**
Całkowita dawka II rok	201 kapsułek
Całkowita dawka	2 568 kapsułek

* całkowita długość terapii wynosi 13,0 miesięcy, czyli 396 dni. Zatem 396 dni (całkowita długość terapii) – 14 dni (czas stosowania dawki początkowej);

** = (100% - 9,5%) × 2 459 kapsułek + 9,5% × 1 054 kapsułek; analogiczne oszacowanie dla całkowitej dawki w II roku.

W scenariuszu nowym zużycie beksarotenu po uwzględnieniu, że u części chorych dawka leku ulegnie redukcji (9,5%) w pierwszym roku wyniesie 2 367 kapsułek, a w kolejnym 201 kapsułek.

1.3.5.1.2. Koszty terapii

Terapia beksaroteniem jest obecnie refundowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującej podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1. Z kolei w scenariuszu nowym sytuacja ta ulegnie zmianie. Zgodnie z założeniami scenariusza nowego produktu leczniczego Targretin będzie stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 - choroba Sézary’ego”.

W analizie ekonomicznej porównywano koszty całkowite terapii beksarotenem w populacji dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary'ego.

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Targretin w Polsce.

Tabela 17. Aktualny sposób finansowania Targretin (beksaroten).

Preparat	Cena producenta [zł]	Cena brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/1 kaps.]	Podstawa limitu	Poziom odpłatności
Targretin 75 mg						

[Redacted text]

Zgodnie MZ 02/04/2012 jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%. W analizie wrażliwości przedstawiono wariant zakładający brak dyskontowania kosztów w drugim roku terapii.

Tabela 18. Koszty leku w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).

Zużycie leku [kaps./terapia]^	Koszt kapsułki	Całkowity koszt leku
I rok 2 423		
II rok 201		
łącznie 2 624		

^ patrz: Tabela 14;

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 19. Proponowany sposób finansowania Targretin (beksaroten).

RSS	Preparat	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł/1 kaps.]	Podstawa limitu	Poziom odpłatności
bez RSS	Targretin 75 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
z RSS	Targretin 75 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 20. Koszty leku w scenariuszu nowym (PPP/PPP+P).

Zużycie leku [kaps./terapia]^	Koszt kapsułki	Całkowity koszt podania leku
I rok	2 367	[Redacted]
II rok	201	[Redacted]
łącznie	2 568	[Redacted]
I rok	2 367	[Redacted]
II rok	201	[Redacted]

Zużycie leku [kaps./terapia]^	Koszt kapsułki	Całkowity koszt podania leku	
łącznie	2 568		

^ patrz: Tabela 16.

Zarówno w scenariuszu aktualnym jak i proponowanym, kolejną składową kosztu terapii beksarotemem jest pobyt chorego w ośrodku związany m.in. z kwalifikacją do leczenia, podaniem leku oraz monitorowaniem postępów terapii. Zgodnie z treścią wnioskowanego *PPL Targretin 2014* harmonogram badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu zakłada badania przeprowadzone 2 razy w ciągu pierwszych 30 dni terapii oraz 1 raz w ciągu miesiąca w kolejnych miesiącach w trakcie leczenia (przy wydawania leku). Założono, że plan tych wizyt w scenariuszu nowym oraz aktualnym jest taki sam, ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących częstości wizyt w czasie terapii beksarotemem w scenariuszu obecnym. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę wizyt w czasie trwania 13- miesięcznej terapii beksarotemem (patrz: Tabela 10).

Tabela 21. Podanie leku oraz monitorowanie leczenia – liczba wizyt (scenariusz aktualny, scenariusz nowy).

Analiza	Długość terapii*	Kwalifikacja do programu	Liczba wizyt	
			Monitorowanie	łącznie
podstawowa	13 miesięcy	1	13,0 (pierwszy rok) 1,0 (drugi rok)	15
wrażliwości	14,5 miesięcy	1	13,0 (pierwszy rok) 3,0 (drugi rok)	17

* na podstawie *Sokołowska-Wajdyło 2014*.

Ze względu na doustny sposób przyjmowania leku, stosowanie beksarotenu nie wymaga każdorazowej hospitalizacji. W scenariuszu istniejącym założono, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczane jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (*NFZ 28/2012*). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wariant zakładający, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozli-

czane jest w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

Tabela 22. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w celu wydania leku i monitorowania terapii w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej (NFZ 28/2012) – scenariusz aktualny.

Analiza	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Zakres	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia
podstawowa	5.08.06.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	03.0000.087.02 Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowe	52 zł	104,00 zł
wrażliwości	5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	03.0000.087.02 Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowe	52 zł	468,00 zł

Całkowity koszt podania leku jest iloczynem kosztu jednostkowego świadczenia i liczby wizyt jakie odbywa chory. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów wizyt ambulatoryjnych w scenariuszu aktualnym związanych z podaniem leku i monitorowaniem terapii. Zgodnie z MZ 02/04/2012 jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%.

Tabela 23. Koszty podania leku w scenariuszu aktualnym.

Liczba wizyt	Koszt świadczenia	Całkowity koszt podania leku
I rok	14	1 456,00 zł
II rok	1	Brak dyskontowania (analiza wrażliwości): 104,00 zł Z dyskontowaniem (analiza podstawowa): 99,05 zł
łącznie	15	Brak dyskontowania (analiza wrażliwości): 1 560,00 zł Z dyskontowaniem (analiza podstawowa): 1 555,05 zł

Koszt związany z podaniem leku będący iloczynem liczby wymaganych wizyt ambulatoryjnych oraz kosztu pojedynczego świadczenia w pierwszym roku leczenia wyniósł 1 456,00 zł, a drugim roku – 99,05 zł, czyli łącznie w czasie 13 miesięcznej terapii – 1 555,05 zł.

W scenariuszu nowym założono, że podanie produktu Targretin będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 57/2014). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wariant zakładający, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia rozliczane będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. W poniższej tabeli zawarto wycenę tego świadczenia (NFZ 57/2014).

Tabela 24. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w celu wydania leku i monitorowania terapii wynioskowanym programie leczenia (NFZ 57/2014) – scenariusz nowy.

Analiza	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia
podstawowa	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52 zł	104,0 zł
wrażliwości	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	468,0 zł

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów wizyt ambulatoryjnych w scenariuszu nowym związanych z podaniem leku i monitorowaniem terapii. Zgodnie z MZ 02/04/2012 jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%.

Tabela 25. Koszty podania leku w scenariuszu nowym.

Liczba wizyt	Koszt świadczenia	Całkowity koszt podania leku
I rok	14	1 456,00 zł
II rok	1	Brak dyskontowania (analiza wrażliwości): 104,00 zł Z dyskontowaniem (analiza podstawowa): 99,05 zł
łącznie	15	Brak dyskontowania (analiza wrażliwości): 1 560,00 zł Z dyskontowaniem (analiza podstawowa): 1 555,05 zł

Koszt związany z podaniem leku w scenariuszu nowym będący iloczynem liczby wymaganych wizyt ambulatoryjnych oraz kosztu pojedynczego świadczenia w pierwszym roku leczenia wyniósł 1 456,00 zł, a drugim roku – 99,05 zł.

W związku z faktem, że leczenie chorych w rozważanym wskazaniu odbywa się w scenariuszu aktualnym w zakresie programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, natomiast

scenariusz nowy zakłada powstanie programu leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego dla wskazań ICD-10: C84.0 i C84.1 w obydwu rozważanych scenariuszach należy do kosztów leku oraz kosztów podania doliczyć ryczałt diagnostyczny. W analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej. W poniższej tabeli przedstawiono koszt badań diagnostycznych w programie lekowym: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” (NFZ 57/2014).

Tabela 26. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 57/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [pkt]	Koszt punktu rozliczeniowego	Miesięczny koszt ryczałtu diagnostycznego
5.08.08.0000058	Diagnostyka w programie Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab	53	52,00 zł	229,67 zł

Ryczałt diagnostyczny rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. Zgodnie z *MZ 02/04/2012* jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%. Całkowity koszt ryczałtu diagnostycznego jest iloczynem miesięcznego koszty ryczałtu diagnostycznego (229,67 zł) oraz długości trwania terapii wyrażonej w liczbie miesięcy (13).

Tabela 27. Koszty ryczałtu diagnostycznego w scenariuszu nowym i w scenariuszu aktualnym.

Liczba miesięcy w programie	Miesięczny koszt ryczałtu diagnostycznego	Całkowity koszt ryczałtu diagnostycznego
I rok	12	2 756,0 zł
II rok	1	Brak dyskontowania (analiza wrażliwości): 229,67 zł Z dyskontowaniem (analiza podstawowa): 218,73 zł
łącznie	13	Brak dyskontowania (analiza wrażliwości): 2 985,67zł Z dyskontowaniem (analiza podstawowa): 2 974,73 zł

Koszt ryczałtu diagnostycznego w czasie terapii beksarotenem jest równy 2 974,73 zł zarówno w scenariuszu istniejącym jak i w scenariuszu nowym.

Kolejnym kosztem składowym terapii beksarotenem są koszty związane z leczeniem działań niepożądanych. Informacje o terapiach działań niepożądanych zaczerpnięto z badania *Sokołowska-Wojdyła 2014*. Lekami, jakie przyjmowali pacjenci w celu opanowania działań niepożądanych były hormony

tarczycy, fenofibrat, atorwastatynę, simwastatynę, kaptopryl, furosemid, spironolakton i kwasy tłuszczowe omega-3. Z każdej grupy preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych do oszacowania kosztów wybierano najtańszy preparat z perspektywy pacjenta. Nie uwzględniono kosztów suplementu diety jakim są kwasy tłuszczowe omega-3, ponieważ nie znajdują się one w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014). W poniższej tabeli przedstawiono koszty preparatów stosowanych w leczeniu towarzyszącym związanym z działaniami niepożądanymi.

Tabela 28. Koszty preparatów stosowanych w leczeniu towarzyszącym związanym z działaniami niepożądanymi (scenariusz aktualny, scenariusz nowy) (MZ 22/08/2014).

Terapia	DDD [mg]	Najtańszy dla pacjenta: kod EAN	Zawartość opakowania [mg]	DDD/opakowanie	Cena za opakowanie [zł]		Cena za DDD [zł]	
					PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Hormony tarczycy	0,15	5909990820610	7,50	50,0	6,19	11,52	0,1238	0,2304
Fenofibrat	200,00	5909990109814	5 000,00	25,0	9,53	13,62	0,3812	0,5448
Atorwastatyna	20,00	5909990887262	300,00	15,0	2,86	5,04	0,1907	0,3360
Simwastatyna	30,00	5909991048495	1 200,00	40,0	5,67	8,10	0,1418	0,2025
Kaptopryl	50,00	5909990495337	1 500,00	30,0	2,45	6,87	0,0817	0,2290
Furosemid	40,00	5909990223794	1 200,00	30,0	0,41	3,61	0,0137	0,1203
Spironolakton	75,00	5909990673124	2 000,00	26,7	9,90	14,15	0,3713	0,5306
Kwasy tłuszczowe omega-3	-	-	-	-	-	-	-	-

Cena za DDD poszczególnych terapii jest ilorazem kosztu opakowania leku oraz liczby DDD w jednym opakowaniu.

Założono, że wszystkie leki były przyjmowane jednocześnie z beksarotenem. Poza tym leki stosowane w ramach leczenia towarzyszącego związanego z działaniami niepożądanymi będą wydawane w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii. Wystąpienie działań niepożądanych związanych z terapią beksarotenem może zostać stwierdzone dopiero podczas jednej z pierwszych wizyt ambulatoryjnych. Przyjęto, że czas trwania leczenia działań niepożądanych będzie krótszy o miesiąc niż całkowity czas leczenia beksarotenu, tj. 395,69 dni – 30,44 dni = 365,25, z czego 355 dni przypadnie w pierwszym roku terapii, a 30 dni w drugim roku leczenia.

Tabela 29. Całkowity koszt poszczególnych terapii w leczeniu działań niepożądanych (scenariusz aktualny, scenariusz nowy).

Terapia	Długość leczenia [dni]		Koszt jednostkowy [zł/DDD]		Koszt terapii [zł]	
			PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Hormony tarczycy	I rok	355	0,1238	0,2304	41,45	77,14
	II rok	30			3,77	7,01
Fenofibrat	I rok	355	0,3812	0,5448	127,63	182,41
	II rok	30			11,60	16,58
Atorwastatyna	I rok	355	0,1907	0,3360	63,84	112,50
	II rok	30			5,80	10,23
Simwastatyna	I rok	355	0,1418	0,2025	47,46	67,80
	II rok	30			4,31	6,16
Kaptopryl	I rok	355	0,0817	0,2290	27,34	76,67
	II rok	30			2,49	6,97
Furosemid	I rok	355	0,0137	0,1203	4,58	40,29
	II rok	30			0,42	3,66
Spironolakton	I rok	355	0,3713	0,5306	124,30	177,66
	II rok	30			11,30	16,15

Spośród chorych z badania *Sokołowska-Wojdyło 2014* wszyscy chorzy z wyjątkiem 3 osób przyjmowali leki w celu opanowania działań niepożądanych.

Tabela 30. Chorzy przyjmujący leczenie towarzyszące związane z działaniami niepożądanymi (*Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Terapia	Liczba przyjmujących	Odsetek
Hormony tarczycy	12	57%
Fenofibrat	9	43%
Atorwastatyna	9	43%
Simwastatyna	2	10%
Kaptopryl	2	10%
Furosemid	1	5%
Spironolakton	1	5%

Terapia	Liczba przyjmujących	Odsetek
Kwasy tłuszczowe omega-3	1	5%

Całkowity koszt leczenia działań niepożądanych obliczono, jako sumę iloczynów częstości i jednostkowych kosztów poszczególnych preparatów stosowanych w czasie leczenia działań niepożądanych. Zgodnie z MZ 02/04/2012 jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%. W analizie wrażliwości rozważono wariant, w którym koszty w drugim roku leczenia nie zostały poddane dyskontowaniu.

Tabela 31. Całkowity koszt terapii towarzyszącej związanej z leczeniem działań niepożądanych (scenariusz aktualny, scenariusz nowy).

		Całkowity koszt terapii towarzyszącej [zł]	
		PPP	PPP+P
	I rok terapii	119,00	194,61
II rok terapii	Z dyskontowaniem (analiza podstawowa)	10,30	16,85
	Bez dyskontowania (analiza wrażliwości	10,82	17,69
łącznie	Z dyskontowaniem (analiza podstawowa)	129,31	211,45
	Bez dyskontowania (analiza wrażliwości	129,82	212,30

Całkowity koszt terapii towarzyszącej związanej z leczeniem działań niepożądanych jest identyczny w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym i wynosi 129,31 zł (PPP) oraz 211,45 zł (PPP+P).

Całkowite koszty terapii beksarotenem stanowią sumę kosztów leku, podania leku, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia towarzyszącego związanego z terapią działań niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono całkowite koszty 13 miesięcznej terapii beksarotenem w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 32. Podsumowanie kosztów terapii beksarotenem w scenariuszu nowym oraz w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).

Składowa kosztu	Scenariusz aktualny [zł]		Scenariusz nowy [zł]	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P

Składowa kosztu	Scenariusz aktualny [zł]		Scenariusz nowy [zł]	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	1 456,00	1 456,00	1 456,00	1 456,00
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	2 756,00	2 756,00	2 756,00	2 756,00
Leczenie towarzyszące	119,00	194,61	119,00	194,61
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	99,05	99,05	99,05	99,05
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	218,73	218,73	218,73	218,73
Leczenie towarzyszące	10,30	16,85	10,30	16,85
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	1 555,05	1 555,05	1 555,05	1 555,05
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	2 974,73	2 974,73	2 974,73	2 974,73
Leczenie towarzyszące	129,31	211,45	129,31	211,45
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* długość terapii na podstawie *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

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

1.3.6. Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym;

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

Ponadto wykonano przegląd opracowań ekonomicznych dla beksarotenu stosowanych we wnioskowanej populacji. Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztów beksarotenu w warunkach polskich, w związku z czym podjęto próbę walidacji konwergencji w oparciu o badania z innych krajów. W wyniku przeglądu opracowań ekonomicznych zidentyfikowano badanie *Malone 2013*. Ze względu na odmienną metodykę odnalezionej badania walidacja konwergencji nie była możliwa.

Na potrzeby walidacji zewnętrznej porównano kluczowe dla modelu założenia dotyczące długości terapii oraz sposoby dawkowania przyjętych na podstawie badania *Sokołowska-Wojdyło 2014* z danymi z pozostałych dostępnych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo beksarotenu w populacji chorych z zaawansowanymi chłoniakami T-komórkowymi. W wyniku przeszukania systematycznego przeprowadzonego w analizie efektywności klinicznej zidentyfikowano, oprócz publikacji *Sokołowska-Wojdyło 2014*, 5 badań mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sezary'ego, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym: *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Querfeld 2004*. W poniższej tabeli zestawiono dane o wielkości dawki beksarotenu oraz długości trwania terapii z badań klinicznych.

Tabela 33. Zestawienie danych o długości terapii beksarotenem oraz dawkowaniu z badan klinicznych z założeniami przyjętymi w analizie podstawowej.

Badanie	Populacja	Dawkowanie beksarotenu	Długość terapii
<i>Abbott 2009</i> ^{&}	rozpoznanie CTCL (MF lub SS) n = 66, stadium CTCL: IB-IVB	dawka początkowa 150-300 mg/m ² /dzień; od 2006 r. chorzy rozpoczęli leczenie w dawce 150	Średni okres leczenia: 11 miesięcy (mediana: 6 miesię-

Badanie	Populacja	Dawkowanie beksarotenu	Długość terapii
		mg/m ² /dzień, zwiększanej do maksymalnej dawki 300 mg/m ² /dzień	cy)
<i>Duvic 2001</i>	rozpoznanie CTCL w stadium IIB-IVB (potwierdzone biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem), n = 94, stadium CTCL: IIA-IVB	dawkę 300 mg/m ² /dzień stosowano u 56 (60%) chorych, a dawkę 650 lub 500 mg/m ² /dzień u 38 (40%) pacjentów*	bd.
<i>Duvic 2001a</i>	rozpoznanie CTCL w stadium I-IIA (potwierdzone biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem, n= 58**); stadium CTCL: IA-IIB	dawkę 300 mg/m ² /dzień stosowano u 28/58 (48%) chorych, a dawkę 650 lub 500 mg/m ² /dzień u 15/58 (26%) pacjentów; pozostali otrzymywali 6,5 mg/m ² /dzień beksarotenu i nie zostali uwzględnieni w raporcie (dawka niższa od zalecanej)^	bd.
<i>Quéreux 2013</i>	do badania włączono chorych z rozpoznaniem MF lub SS; n = 32; stadium CTCL: IA-IVA	średnia dawka: 275 mg/m ² /dzień (zakres: 75-300); 72% chorych otrzymywało dawkę 300 mg/m ² /dzień; u 9% chorych beksaroten był podawany w skojarzeniu z interferonem^^	średni czas trwania leczenia: 17 miesięcy (zakres: 0,8-65,2)
<i>Querfeld 2004</i>	MF lub SS, potwierdzone biopsją, n = 19, stadium CTCL: IB-IVB	dawka początkowa 300 mg/m ² /dzień; leczenie kontynuowano	bd.
Założenia analizy podstawowej (Sokołowska-Wojdyło 2014)	rozpoznanie CTCL (na podstawie obrazu klinicznego, badań histopatologicznych, immunohistochemicznych, oceny rearanżacji receptora limfocytów T, pełnej morfologii z rozmazem, immunofenotypowania oraz analizy szpiku kostnego i tomografii komputerowej), n = 21, stadium CTCL: IA-IVB	dawki dobowe mieściły się w zakresie 150-600 mg/dobę u 3 pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z uwagi na działania niepożądane, a u 1 pacjenta stopniowo zwiększano dawkę	średni okres leczenia w stadium IB-IVB: 13 miesięcy

& dot. cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenenem w skojarzeniu z interferonem);

* miękkie, żelatynowe kapsułki 75 mg, podawane doustnie z wieczornym posiłkiem, wyjściowa dawka leku miała wynosić 650 mg/m²/dzień, jednak z powodu toksyczności leczenia u pierwszych chorych zredukowano ją do 500 mg/m²/dzień, a następnie do optymalnej dawki początkowej 300 mg/m²/dzień; modyfikacje dawki były dopuszczalne w przypadku toksyczności, a także braku odpowiedzi, zaniku odpowiedzi lub progresji choroby w trakcie podawania zmniejszonej dawki leku (zwiększenie maksymalnie do 400 mg/m²/dzień);

** w tym 15 chorych leczonych dawką początkową 6,5 mg/m²/dzień, którzy nie zostali uwzględnieni w niniejszej analizie;

^ kapsułki 10 lub 75 mg, podawane doustnie z wieczornym posiłkiem; dawka początkowa 6,5 lub 650 mg/m²/dzień, która była zmniejszana do optymalnej 300 mg/m²/dzień; stosowano redukcję dawki w przypadku toksyczności i zwiększenie dawki w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie; nie była dozwolona redukcja mniejszej dawki początkowej, jednak pacjenci, u których po 8 tygodniach wystąpiła progresja lub po 16 tygodniach brak odpowiedzi mogli rozpocząć leczenie większą dawką, leczenie kontynuowano tak długo, jak uzyskiwano korzyść kliniczną (bez nieakceptowalnej toksyczności), jednak nie krócej niż 16 tygodni;

^^ kapsułki 75 mg, podawany raz dziennie; dawka początkowa 300 mg/m²/dzień, która mogła być zredukowana do 150 300 mg/m²/dzień u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia hiperlipidemia (np. pacjentów z nadwagą, rodzinnym występowaniem hipertriglicydemii lub miażdżycą, cukrzyca lub choroba naczyń wieńcowych w wywiadzie), dawkę utrzymywano do momentu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, które powodowały dalszą redukcję dawki; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych

W większości zidentyfikowanych badań zastosowana dawka beksarotenu była zgodna z dawkowaniem z *ChPL Targretin 2014*. W badaniach również uwzględniano możliwość zwiększenia lub zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem. Długość trwania leczenia beksarotenenem została podana w badaniu *Abbott 2009* oraz *Quéreux 2013*. Średni czas terapii beksa-

rotenem w badaniu *Quéreux 2013* wynosił 17 miesięcy, jednakże należy zwrócić uwagę, że pacjenci uwzględniani w analizie znajdowali się w stopniu zaawansowania IA-IVA. Z kolei w badaniu *Abbott 2009* średni okres leczenia wyniósł 11 miesięcy dla chorych z CTCL w stadium zaawansowania IB-IVB.

W analizie podstawowej dawkowanie oraz długość terapii beksarotenem jest zbliżona do wartości z pozostałych badań klinicznych. W wyniku walidacji zewnętrznej potwierdzono słuszność założeń analizy podstawowej.

1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1. Metodyka

1.4.1.1. Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 27 sierpnia 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji, jednostki chorobowej), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Targretin® (beksaroten) – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	(cutaneous[all]) AND lymphoma[all] OR mycosis fungoides OR sezary syndrome OR Ctcl	13 313
#2	bexarotene[all] OR targretin[all]	501
#3	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-minimization"	81 886
#6	#1 AND #2 AND #3	0

Data przeszukania: 27 sierpień 2014 rok

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i aportów HTA dla produktu leczniczego Targretin® (beksaroten) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	cutaneous AND [embase]/lim AND 'lymphoma'/exp OR lymphoma AND [embase]/lim	11 823
#2	#1 OR ctcl AND [embase]/lim OR 'mycosis fungoides'/exp OR 'mycosis fungoides' AND [embase]/lim OR 'sezary syndrome'/exp OR 'sezary syndrome' AND [embase]/lim	15 556
#3	'bexarotene'/exp OR bexarotene AND [embase]/lim OR 'targretin'/exp OR 'targretin' AND [embase]/lim	1 712
#4	('economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost-minimization') AND [embase]/lim	149 720
#5	#2 AND #3 AND #4	11
Data przeszukania: 27 sierpień 2014 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 11 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

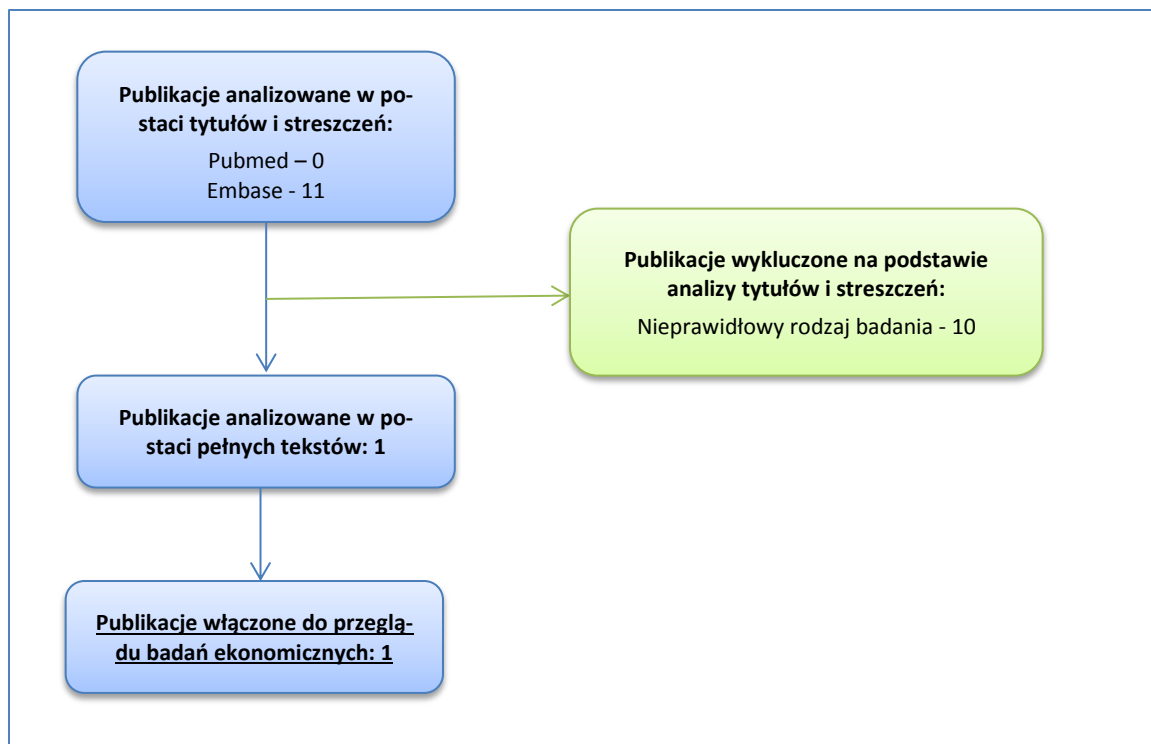
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania beksarotenu w leczeniu ziarniniaka grzybiastego oraz choroby Sézary'ego. W przypadku braku opublikowanych analiz dla populacji wskazanej poszukiwano analiz ekonomicznych w populacji szerszej, w tym wypadku dla chłoniaków skórnych T-komórkowych. Włączano publikacje w języku polskim oraz angielskim w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych.

1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 11 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 27 sierpnia 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: *Malone 2013*. Celem analizy kosztów użyteczności *Malone 2013* była ocena opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL: beksaroten, denileukin diftitox, romidepsyna, vorinostat oraz fotofereza pozaustrojowa (ECP). Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, przy użyciu modelu Monte Carlo. Podstawowe kryterium skuteczności w modelu określono jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, ustalony w oparciu o przegląd badań. W analizie uwzględniono koszty leków, ich podania, koszty procedury ECP (Medicare) oraz koszty działań niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę *Malone 2013*.

Tabela 36. Przegląd badań ekonomicznych dla produktów leczniczych Targretin® w populacji chorych z chłoniakiem skórny T-komórkowym – charakterystyka badania *Malone 2013*.

Parametr	<i>Malone 2013</i>
Kraj	Stany Zjednoczone
Populacja	Zaawansowany CTCL
Interwencja	beksaroten, denileukin diftitox, romidepsin, vorinostat, ECP

Parametr	<i>Malone 2013</i>
Komparator	Interferon-alfa
Uwzględnione koszty	Cena hurtowa produktów leczniczych, koszt z uwzględnieniem refundacji ECP, koszty podania leków, koszty działań niepożądanych
Perspektywa	Płatnika publicznego
Dyskontowanie	Brak danych
Horyzont	Brak danych
Metodyka	Analiza kosztów-użyteczności, model Monte Carlo
Wyniki	Koszty: <ul style="list-style-type: none"> Interferon-alfa: 5 606\$ ± 4 812\$ ECP: 29 685\$ ± 34 694\$ Beksaroten: 41 25\$ ± 29 046\$ Romidepsin: 102 575\$ ± 4653\$ Denileukin diftiox, vorinostat: od 41 256\$ ± 29 046\$ do 102 575\$ ± 4 653\$ ICER [\$/QALY] vs interferon-alfa <ul style="list-style-type: none"> ECP: 50 890\$ Denileukin diftiox: 6 51 617\$ Romidepsin: 3 207 100\$ Beksaroten: zdominowany Vorinostat: zdominowany

* zaczerpnięto z AOTM-DS-431-34/2013.

Najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do terapii interferonem-alfa ma ECP równy 50 890\$/skuteczna odpowiedź ogółem. W przypadku terapii beksarotenu w terapii zaawansowanego chłoniaka skórny T-komórkowego jest ona mniej efektywna oraz bardziej kosztowna niż terapia interferonem-alfa.

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie różnicy kosztów porównywanych interwencji;
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Zgodnie ze specyfiką rozpatrywanego problemu zdrowotnego oraz metodyką zastosowaną w analizie, ocena porównywanych interwencji dotyczyła kosztów przeprowadzenia terapii beksarotenem. Zgodnie z rozumowaniem przedstawionym w Rozdziale 1.2.4 oraz Rozdziale 1.3.1, w analizie nie uwzględniono efektów zdrowotnych. Wynika to z porównania tej samej interwencji, lecz różniącej się kosztami (refundacja w ramach świadczenie chemioterapii niestandardowej vs refundacja w ramach wnioskowanego programu lekowego).

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji

Poniżej zestawiono całkowite koszty terapii z zastosowaniem preparatu Targretin w porównywanych scenariuszach.

Tabela 37. Łączne koszty w porównywanych scenariuszach (PPP/PPP+P)

Terapia	Scenariusz aktualny [zł]		Scenariusz nowy [zł]	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie (kryterium odpowiedzi na leczenie PGA) w badaniach klinicznych przez zastosowanie terapii beksarotenem w populacji chorych z MF i SS.

Tabela 38. Efekty zdrowotne generowane przez zastosowanie beksarotenu.

Badanie		Odpowiedź na leczenie beksaroteniem (PGA)
Abbott 2009	ORR (CCR + PR)	Monoterapia (N = 28)**: 13 (46%) łącznie^ (N = 66)^: 29 (44%)
	CCR	Monoterapia (N = 28)**: 4 (14%) łącznie^ (N = 66)^: 6 (9%)
	PR	Monoterapia (N = 28)**: 9 (32%) łącznie^ (N = 66)^: 23 (35%)
Duvic 2001	ORR (CCR + PR)	300 mg/m ² /dzień (N = 56): 27 (48%) > 300 mg/m ² /dzień (N = 38): 20 (53%)
	CCR	300 mg/m ² /dzień (N = 56): bd. > 300 mg/m ² /dzień (N = 38): bd.
	PR	300 mg/m ² /dzień (N = 56): bd. > 300 mg/m ² /dzień (N = 38): bd.
Duvic 2001a	ORR (CCR + PR)	300 mg/m ² /dzień (N = 28): 14 (50%; 95% CI: 32%; 69%) > 300 mg/m ² /dzień (N = 15): 9 (60%; 95% CI: 35%; 85%)
	CCR	300 mg/m ² /dzień (N = 28): 2 (7%) > 300 mg/m ² /dzień (N = 15): 4 (27%)
	PR	300 mg/m ² /dzień (N = 28): 13 (46%)* > 300 mg/m ² /dzień (N = 15): 6 (40%)*
Quéreux 2013 (N = 32)	ORR (CCR + PR)	19 (60%)
	CCR	4 (13%)
	PR	15 (47%)
Querfeld 2004 (N = 19)	ORR (CCR + PR)	4 (21%)
	CCR	0 (0,0%)**
	PR	4 (21%)
Sokołowska-Wojdyła 2014 (N = 21)	ORR (CCR + PR)	17 (81,0%)
	CCR	3 (14,3%*)
	PR	14 (67%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- ** w 8. tygodniu leczenia CCR występowała u 2 (3%) chorych, a PR u 20 (30%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii);
- *** u jednego chorego stwierdzono całkowitą remisję kliniczną, jednak obserwowano u niego stałe podwyższone stężenie komórek Sézary'ego i w 11. miesiącu wystąpiła u niego progresja choroby;
- ^ cała populacja włączona do badania (w tym 21% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);
- ^^ w 8. tygodniu leczenia CCR występowała u 2 (10%) chorych, a PR u 10 (50%) chorych.

Pozostałe dane dotyczące efektów generowanych w badaniach klinicznych przez zastosowanie terapii beksarotenem w populacji chorych z MF i SS (czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych z chorobą stabilną, kontrola choroby, nawrót choroby, progresja choroby, przeżycie wolne od zdarzenia) przedstawiono w rozdziale 1.2.4.

1.5.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Cena netto produktu Targretin [zł/opak.] (PPP/PPP+P)	████████	████████	
Cena hurtowa produktu Targretin [zł/opak.] (PPP/PPP+P)	████████	████████	
Koszt jednostkowy - podanie leku [zł/wizyta] (PPP/PPP+P)	104,00	104,00	
Koszt jednostkowy - diagnostyka i monitorowanie leczenia z udziałem Targretin (beksaroten) [zł/mies] (PPP/PPP+P)	229,67	229,67	
Koszt jednostkowy - preparaty stosowane w leczeniu towarzyszącym, związanym z działaniami niepożądanymi [zł/DDD]	Hormony tarczycy	PPP: 0,1238 PPP+P: 0,2304	PPP: 0,1238 PPP+P: 0,2304
	Fenofibrat	PPP: 0,3812 PPP+P: 0,5448	PPP: 0,3812 PPP+P: 0,5448
	Atorwastatyna	PPP: 0,1907 PPP+P: 0,3360	PPP: 0,1907 PPP+P: 0,3360
	Simwastatyna	PPP: 0,1418 PPP+P: 0,2025	PPP: 0,1418 PPP+P: 0,2025
	Kaptopryl	PPP: 0,0817 PPP+P: 0,2290	PPP: 0,0817 PPP+P: 0,2290
	Furosemid	PPP: 0,0137 PPP+P: 0,1203	PPP: 0,0137 PPP+P: 0,1203
	Spironolakton	PPP: 0,3713 PPP+P: 0,5306	PPP: 0,3713 PPP+P: 0,5306
	Dawka początkowa produktu Targretin [mg/m ² pc/dzień]	300	150

Parametr modelu	Wartość w analizie	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Dawka podstawowa produktu Targretin [mg/m ² pc/dzień]	300	300
Powierzchnia ciała chorego [m ²]	1,75	1,75
Podanie leku Targretin – liczba wizyt	Kwalifikacja do leczenia	I rok: 1,0 II rok: 0,0
	Monitorowanie	I rok: 13,0 II rok: 1,0
Liczba miesięcy do rozliczenia - diagnostyka i monitorowanie leczenia z udziałem Targretin (beksaroten)	I rok: 12,0 II rok: 1,0	I rok: 12,0 II rok: 1,0
Stopa dyskontowania dla kosztów	5%	5%
Odsetek chorych wymagających redukcji dawki	9,52%	9,52%
Całkowita długość terapii [mies.]	13 (= 396 dni)	13(= 396 dni)
Liczba dni terapii beksarotenem – bez obniżenia dawki [dni]	I rok	Początkowa: 14 Podstawowa: 351 Obniżona: 0
	II rok	Podstawowa: 30 Obniżona: 0
Liczba dni terapii beksarotenem – z obniżeniem dawki [dni]	I rok	Początkowa: 14 Podstawowa: 0 Obniżona: 351
	II rok	Podstawowa: 0 Obniżona: 30

Powyższa tabela zawiera wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, tj. dla porównania wnioskowanej technologii w ramach analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.5.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3.)

Tabela 40. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja (Rozdział 1.2.1)	Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Targretin, przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego: ICD-10 C84.0 ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary'ego (patrz: Rozdział 4.1.).

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Interwencja i komparatory (Rozdział 1.2.2, Rozdział 1.2.3)</p>	<p>Zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Targretin (beksaroten). Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, gdzie beksaroten jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Targretin w nowym programie lekowym.</p>
<p>Aktualny sposób finansowania produktu Targretin (Rozdział 1.2.5)</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Targretin (Rozdział 1.2.5)</p>	<p>Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego.” Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak refundowanych leków o zbliżonym do beksarotenu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania, • brak odpowiedników preparatu Targretin refundowanych w rozważanym wskazaniu, <p>na podstawie art. 15 ust. 2 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (<i>Ustawa 2011</i>), zgodnie z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten.</p> <div data-bbox="375 1008 1407 1176" style="background-color: black; height: 75px; width: 100%;"></div> <p>Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę przeprowadzono w następujących wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka; • bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.
<p>Strategia analityczna (Rozdział 1.3.1)</p>	<p>Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Targretin), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania oraz dawki początkowej, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (<i>AOTM 2010</i>). Ponieważ <i>de facto</i> porównywane są tylko różne warianty finansowania tej samej technologii medycznej założenie o braku różnic w skuteczności wydaje się całkowicie zasadne. W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji.</p> <p>Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.</p> <p>Ponieważ przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT, uznano, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji (<i>Ustawa 2011</i>).</p> <p>Uznano, że nie ma konieczności kalkulacji ilorazów kosztów i wyników zdrowotnych w przypadku wnioskowanej technologii medycznej. Zgodnie z zapisami art. 13. ust 3 i 4 ustawy o refundacji, obliczenie ilorazów kosztów i wyników zdrowotnych ma na celu ustalenie, dla którego komparatora wartość tego ilorazu jest najkorzystniejsza. Ponieważ w rozpatrywanej sytuacji mamy do czynienia z jednym komparatorem (ta sama technologia, refundowana w inny sposób), kalkulacja tych ilorazów oraz odpowiadają-</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>cych im cen „progowych” – § 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia nie jest konieczna. Jest ona bowiem zasadna w przypadku, gdy nie jest możliwe jednoznaczne wykazanie wyższości lub braku różnic w wynikach zdrowotnych wnioskowanej technologii w stosunku do określonych komparatorów, co mam miejsce w przypadku braku badań RCT bezpośrednio porównujących te technologie. W takiej sytuacji nie można wykluczyć, że istnieją jednak różnice w efektach między porównywanymi technologiami i kalkulacja oraz porównanie ilorazów kosztów i efektów pozwala na wnioskowanie (choć ograniczone) dotyczące opłacalności tych technologii. Jeżeli jednak rozważana jest sytuacja, gdy występuje brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia można analizę ekonomiczną ograniczyć do analizy minimalizacji kosztów. Ponieważ w analizowanym przypadku porównywane jest stosowanie produktu Targretin, uwzględniając jedynie inny sposób wyceny tej technologii, oczywiste jest, że nie ma mowy o różnicach w efektach zdrowotnych (skuteczności i bezpieczeństwie). Dlatego kalkulacja ilorazów kosztów i efektów w tej sytuacji nic nie wnosi – obliczone w analizie minimalizacji kosztów średnie koszty terapii należałoby podzielić przez taką samą wartość efektów w przypadku obu porównywanych scenariuszy i ceny zbytu netto zdefiniowane w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia byłyby identyczne, jak ceny zbytu netto określone w § 5 ust. 4 Rozporządzenia.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (MZ 02/04/2012).</p>
<p>Perspektywa analizy (Rozdział 1.3.2)</p>	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p>Horyzont czasowy (Rozdział 1.3.3)</p>	<p>Zgodnie z ChPL Targretin 2014 oraz PPL Targretin 2014 leczenie beksarotenem ma charakter ciągły. Terapię beksarotenem należy kontynuować, dopóki przynosi korzyść pacjentowi, czyli do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stopień 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych) (PPL Targretin 2014, ChPL Targretin 2014). Polskie badanie Sokołowska-Wojdyło 2014 przedstawia rzeczywistą praktykę kliniczną w naszym kraju – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007–2012. W populacji w stadium zaawansowania IB-IVB długość terapii beksarotenem wyniosła 13 miesięcy. W związku z tym w analizie przyjęto 13 miesięczny horyzont czasowy odpowiadający czasowi trwania terapii beksarotenem.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęty horyzont czasowy umożliwia odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów występujących pomiędzy porównywanymi technologiami (AOTM 2010).</p>
<p>Dyskontowanie (Rozdział 1.3.4)</p>	<p>Ponieważ horyzont czasowy przekracza okres 1 roku, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontowania równą 5%, natomiast w analizie wrażliwości 0%.</p>
<p>Struktura modelu (Rozdział 1.3.5)</p>	<p>Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów leczenia chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary’ego przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Targretin, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.</p>
<p>Ocena kosztów (Rozdział 1.3.5.1)</p>	<p>W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.</p>

Założenie
w modelu

Wyjaśnienie

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 28/2012);
- Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014).
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014).

W leczeniu obejmującym dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego można wyróżnić następujące składowe kosztów:

- koszty beksarotenu, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z PPL Targretin 2014 oraz ChPL Targretin 2014;
- koszty podania leku;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia towarzyszącego.

Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano koszty terapii beksarotenem w scenariuszu istniejącym i nowym:

- długość trwania leczenia beksarotenem równa 13 miesięcy została ustalona w oparciu o polskie retrospektywne badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014*;
- średnia obniżona dawka wynosi 150 mg/m² pc/dobę (ChPL Targretin 2014, PPL Targretin 2014);
- na podstawie *Sokołowska-Wojdyło 2014* uwzględniając zarówno liczbę osób, u których wymagana była redukcja dawki leku jak i jej zwiększenie oszacowano, że u 9,52% chorych wymagana jest redukcja dawki w czasie terapii beksarotenem;
- najwcześniej w czasie pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dziennej dawki, zgodnie z treścią PPL Targretin 2014 w czasie pierwszych 30 dni terapii badania powinny zostać przeprowadzone dwukrotnie, co oznacza, że termin pierwszej wizyty w ramach której następuje monitorowanie leczenia przypada w połowie miesiąca, czyli na dwa tygodnie od rozpoczęcia terapii;
- ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących częstości wizyt w czasie terapii beksarotenem w scenariuszu obecnym przyjęto, że plan tych wizyt w scenariuszu nowym oraz aktualnym jest taki sam;
- w analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych będzie równa 1,75 m²;
- dawka początkowa beksarotenu to 300 mg/m² pc/dobę w scenariuszu aktualnym (ChPL Targretin 2014);
- w scenariuszu nowym terapia beksarotenem zgodnie z treścią wnioskowanego programu leczenia powinno być rozpoczęte od dawki 150 mg/m² pc/dobę i prowadzone prze 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² pc/dobę;
- zgodnie MZ 02/04/2012 jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%;

- w scenariuszu istniejącym założono, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczane jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym zawiązane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 28/2012);

Założenie
w modelu

Wyjaśnienie

- w scenariuszu nowym założono, że podanie produktu Targretin będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 57/2014);
- w analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej;
- informacje o terapiach działań niepożądanych zaczerpnięto z badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*. Z każdej grupy preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych do oszacowania kosztów wybierano najtańszy preparat z perspektywy pacjenta znajdujący się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014);
- leki stosowane w ramach leczenia towarzyszącego związanego z działaniami niepożądanymi będą wydawane w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii;
- przyjęto, że czas trwania leczenia działań niepożądanych będzie krótszy o miesiąc (potrzebny m.in. na weryfikację konieczności zmniejszenia dawki), niż całkowity czas leczenia beksarotenu.

1.5.4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

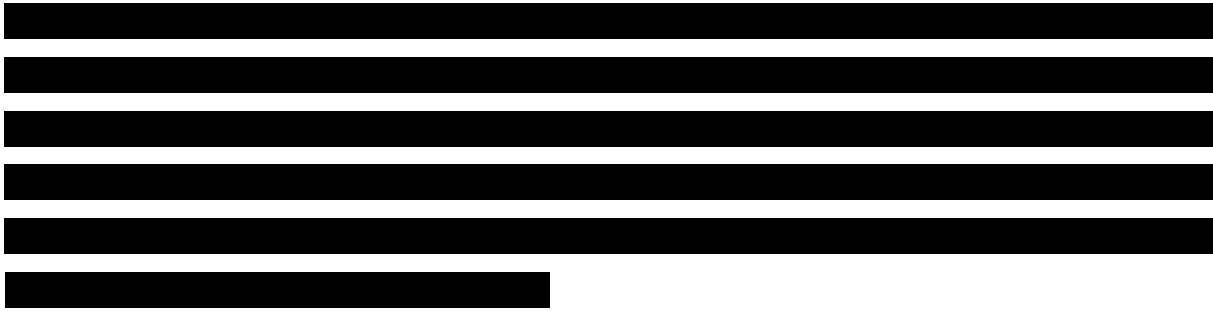
W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Targretin w dwóch wariantach finansowania aktualnym oraz nowym. W scenariuszu aktualnym terapia beksarotenenem jest obecnie refundowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującej podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1. Z kolei w scenariuszu nowym sytuacji ta ulegnie zmianie. Zgodnie z założeniami scenariusza nowego produkt leczniczy Targretin będzie stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 - choroba Sézary’ego”. Dla każdego porównania wykonano kalkulację cen progowych.

1.5.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

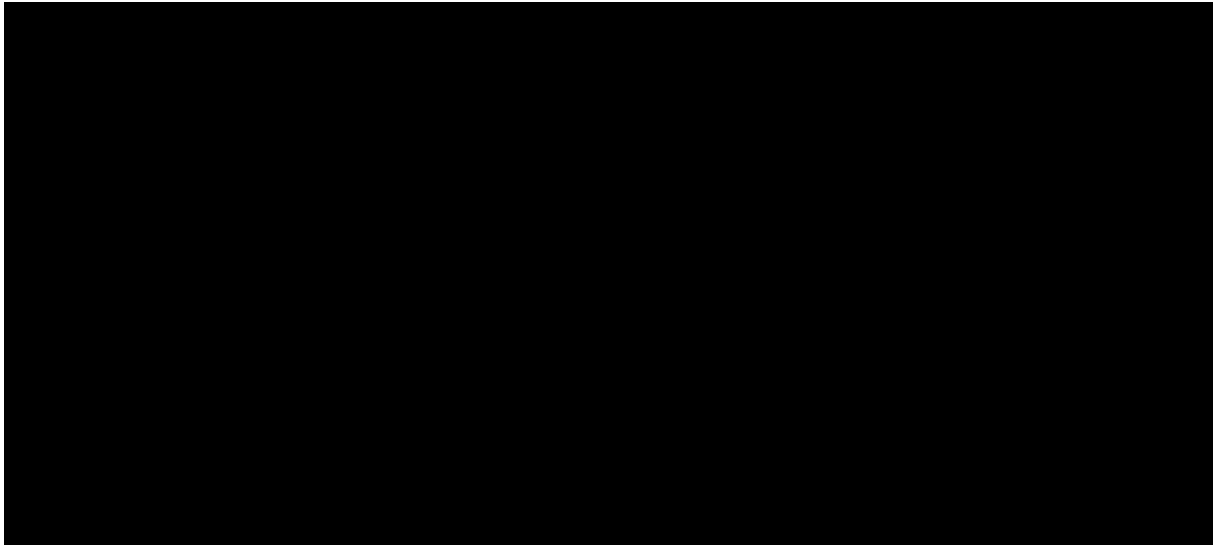
Poniższe obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy dla populacji dorosłych chorych z MF i SS.

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P, z RSS) – populacja chorych z MF i SS.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Targretin
PPP				
Scenariusz nowy	████████	██████████	██████████	██████
Scenariusz aktualny	████████	██████████	██████████	██████
PPP+P				
Scenariusz nowy	████████	██████████	██████████	██████
Scenariusz aktualny	████████	██████████	██████████	██████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP+P/PPP, z RSS) – populacja chorych z MF i SS.



1.5.4.1. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Poniższe obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy dla populacji dorosłych chorych z MF i SS.

Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P, bez RSS) – populacja chorych z MF i SS.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Targretin
<u>PPP</u>				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Targretin
PPP+P				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP+P/PPP, bez RSS) – populacja chorych z MF i SS.



[redacted]

[redacted]

1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obarczonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 43. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności	Uzasadnienie
Dawka dzienna / po- wierzchnia ciała	Początkowa	Scenariusz aktualny	7 (pc. = 1,75m ²)	Liczba kapsułek beksarotenu przyjmowanych dziennie zależy od pola powierzchni ciała pacjenta. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne powierzchnie ciała chorego (± 1 przyjmowanych kapsułek/dzień).
		Scenariusz nowy	3 (pc. = 1,75m ²)	
	Podstawowa	Scenariusz aktualny	7 (pc. = 1,75m ²)	
		Scenariusz nowy	7 (pc. = 1,75m ²)	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności	Uzasadnienie	
Wielkość dawki początkowej – scenariusz nowy	150 mg/m ² pc/dobę	300 mg/m ² pc/dobę	W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną zalecaną dawkę początkową na podstawie <i>ChPL Targretin 2014</i>	
Odsetek chorych wymagających redukcji dawki	9,52%	0%	W analizie wrażliwości uwzględniono wariant w którym nie jest wymagana redukcja dawki beksarotenu.	
Długość terapii	13 miesięcy	14, 5 miesięcy	W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną długość terapii odpowiednią dla populacji w stadium zaawansowania IA-IVB na podstawie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i> .	
Koszt podania leku	Scenariusz aktualny	1 555,05 zł	6 997,71 zł	W scenariuszu aktualnym w analizie wrażliwości uwzględniono rozliczenia podanie leku w ramach świadczenia: 5.08.06.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (NFZ 28/2012).
	Scenariusz nowy	1 555,05 zł	6 997,71 zł	W scenariuszu nowym w analizie wrażliwości uwzględniono rozliczenia podanie leku w ramach świadczenia: 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (NFZ 57/2014).
Wartość ryczałtu diagnostycznego	I rok: 2 756,00 zł/rok II rok: 218,73 zł/rok	±20%	W analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej (NFZ 57/2014). Ze względu na niepewność tego założenia w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne koszty ryczałtu diagnostycznego.	
Dyskontowanie: koszty	5%	0%	Zakres zmienności parametru został wyznaczony zgodnie z wytycznymi AOTM 2010.	

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Obniżona średnia powierzchnia ciała (-1 kapsułka);
- II. Podwyższona średnia powierzchnia ciała (+1 kapsułka);
- III. Bez niższej dawki początkowej;

- IV. Bez obniżenia dawki z powodu działań niepożądanych;
- V. Długość terapii wg populacji IA-IVB;
- VI. Alternatywny koszt podania leku;
- VII. Wartość ryczałtu diagnostycznego -20%;
- VIII. Wartość ryczałtu diagnostycznego +20%;
- IX. Brak dyskontowania kosztów.

1.6.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

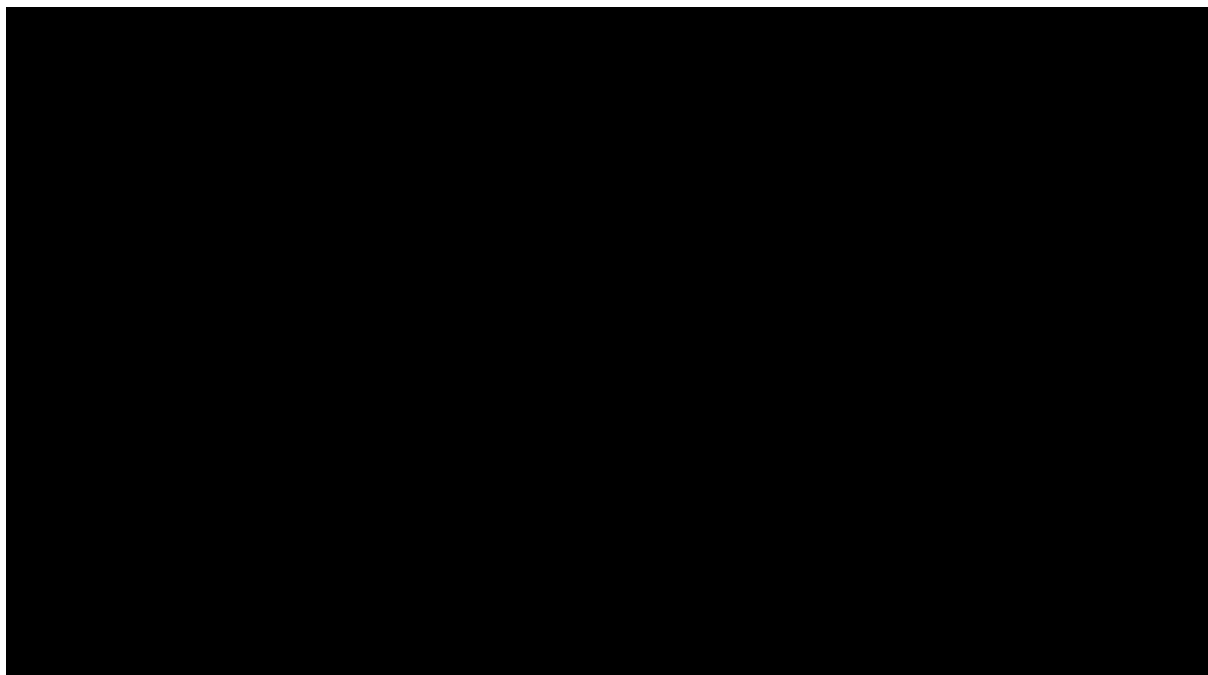
Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego.

Tabela 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP+P, z RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Targretin
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy					
I. Obniżona średnia powierzchnia ciała					
II. Podwyższona średnia powierzchnia ciała					
III. Bez dawki początkowej					
IV. Bez obniżenia dawki z powodu działań niepożądanych					
V. Długość terapii wg populacji IA-IVB					
VI. Alternatywny koszt podania leku					
VII. Wartość ryczałtu diagnostycznego -20%					
VIII. Wartość ryczałtu diagnostycznego +20%					
IX. Brak dyskontowania kosztów					

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 4. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP+P, z RSS).



0 – wariant podstawowy.



Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego.

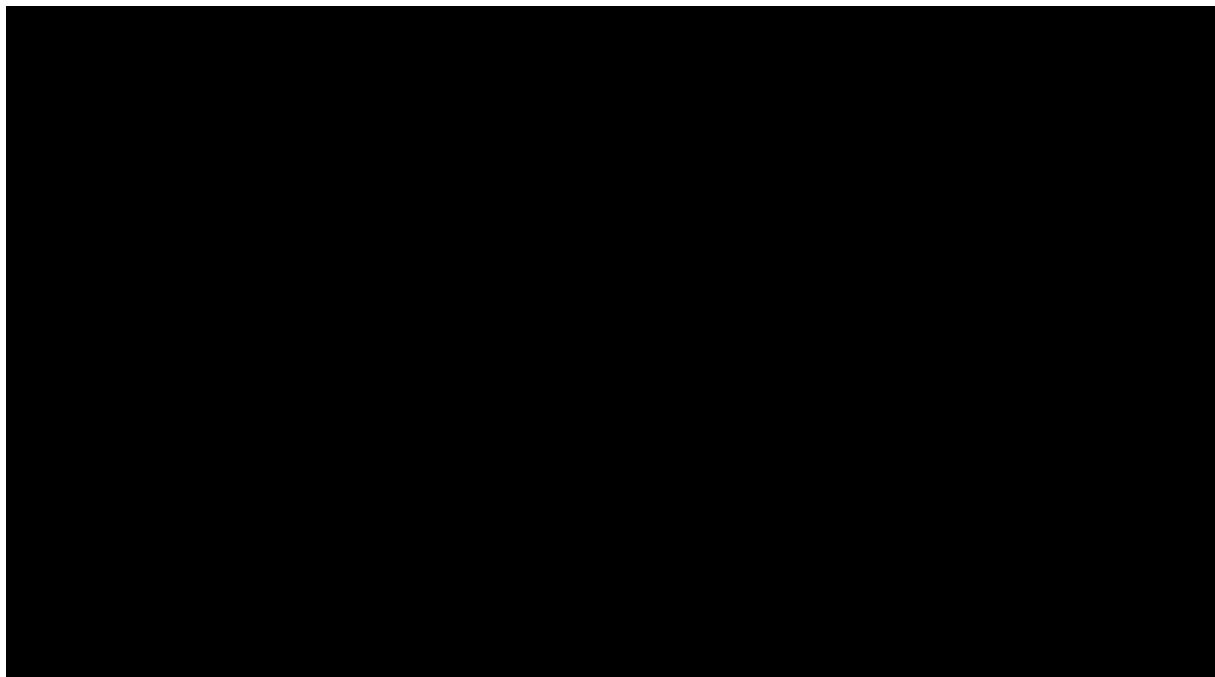
Tabela 45. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP, z RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Targretin
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy					
I. Obniżona średnia powierzchnia ciała					
II. Podwyższona średnia powierzchnia ciała					
III. Bez dawki początkowej					
IV. Bez obniżenia dawki z powodu działań niepożądanych					

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Targretin
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
V. Długość terapii wg populacji IA-IVB	████████	████████	████████	██████	██████
VI. Alternatywny koszt podania leku	████████	████████	████████	██████	██████
VII. Wartość ryczałtu diagnostycznego -20%	████████	████████	████████	██████	██████
VIII. Wartość ryczałtu diagnostycznego +20%	████████	████████	████████	██████	██████
IX. Brak dyskontowania kosztów	████████	████████	████████	██████	██████

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 5. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP, z RSS).



0 – wariant podstawowy.



1.6.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

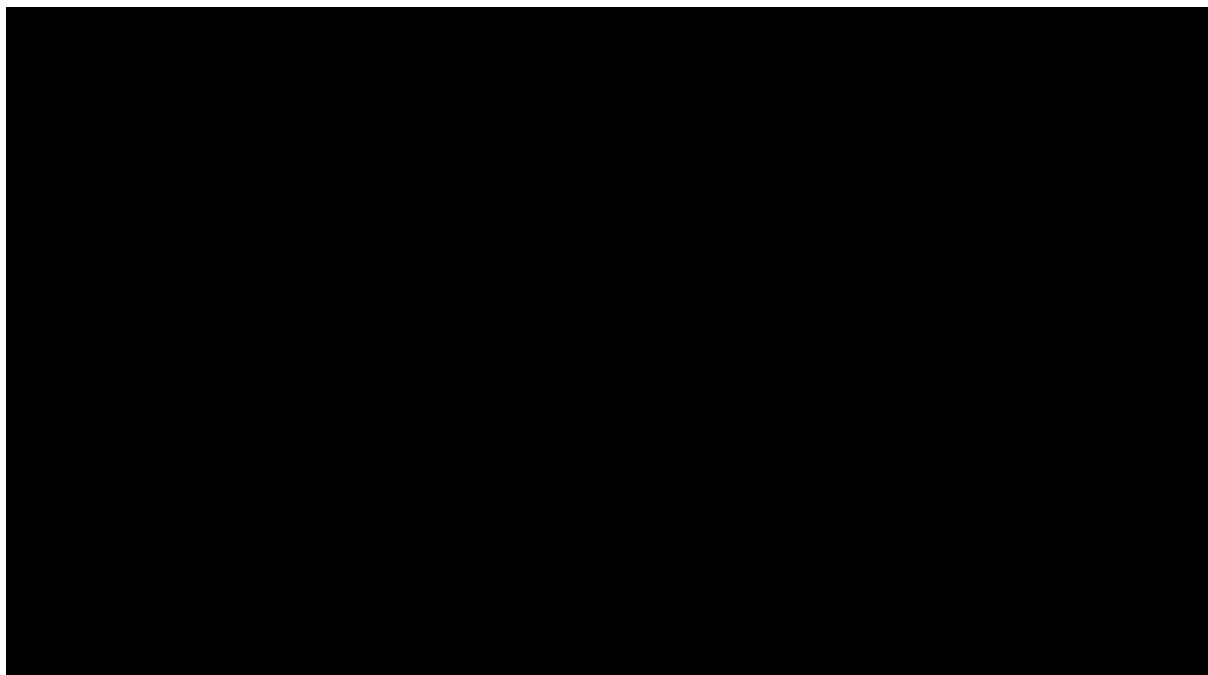
Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary'ego.

Tabela 46. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP+P, bez RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Targretin
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy					
I. Obniżona średnia powierzchnia ciała					
II. Podwyższona średnia powierzchnia ciała					
III. Bez dawki początkowej					
IV. Bez obniżenia dawki z powodu działań niepożądanych					
V. Długość terapii wg populacji IA-IVB					
VI. Alternatywny koszt podania leku					
VII. Wartość ryczałtu diagnostycznego -20%					
VIII. Wartość ryczałtu diagnostycznego +20%					
IX. Brak dyskontowania kosztów					

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 6. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP+P, bez RSS).



0 – wariant podstawowy.



Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego.

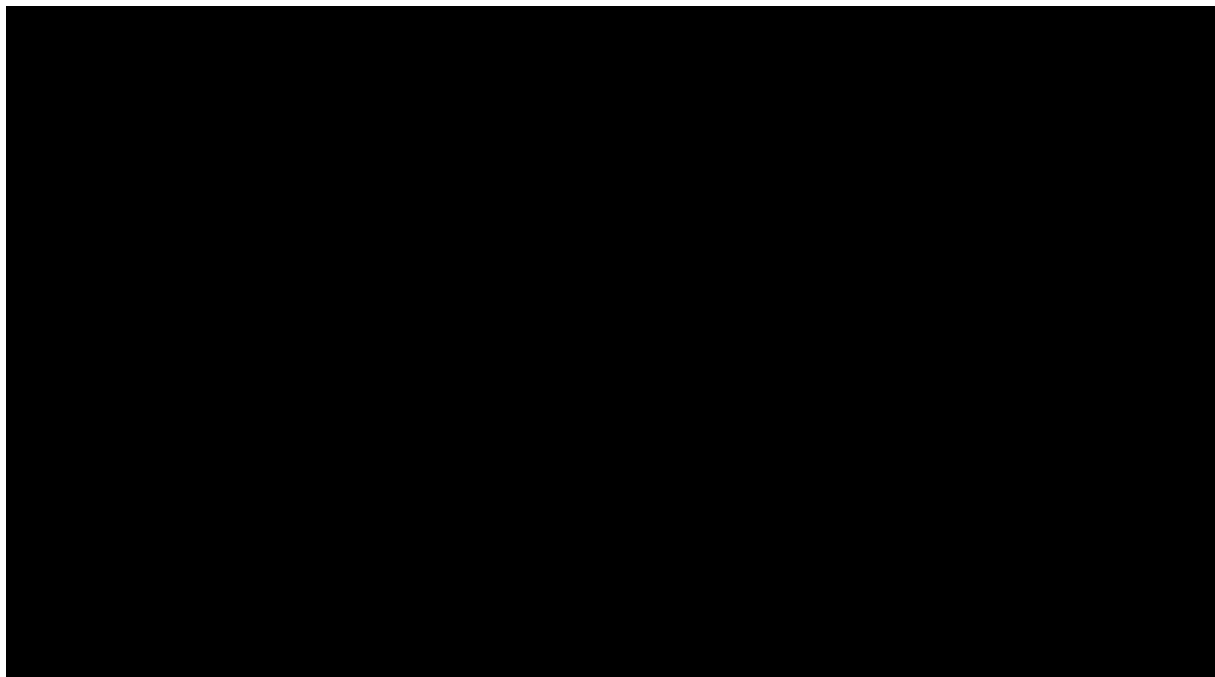
Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP, bez RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Targretin
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy					
I. Obniżona średnia powierzchnia ciała					
II. Podwyższona średnia powierzchnia ciała					
III. Bez dawki początkowej					
IV. Bez obniżenia dawki z powodu działań niepożądanych					

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Targretin
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
V. Długość terapii wg populacji IA-IVB	████████	████████	████████	████████	████████
VI. Alternatywny koszt podania leku	████████	████████	████████	████████	████████
VII. Wartość ryczałtu diagnostycznego -20%	████████	████████	████████	████████	████████
VIII. Wartość ryczałtu diagnostycznego +20%	████████	████████	████████	████████	████████
IX. Brak dyskontowania kosztów	████████	████████	████████	████████	████████

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 7. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP, bez RSS).



0 – wariant podstawowy.



1.7. Dyskusja i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania beksarotenu (Targretin) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary'ego (*ChPL Targretin 2014, PPL Targretin 2014*).

Ziarniniak grzybiasty to najczęstszy pierwotny chłoniak skórnym. Etiopatogeneza może mieć powiązanie ze skórną infekcją gronkowca w obrębie SALT (z ang. *Skin Associated Lymphoid Tissue*). Obraz histologiczny składa się z rozlanych nacieków limfocytów T, które przekraczają rozmiarami prawidłowe komórki T we krwi. Charakterystyczne jest także wnikanie komórek chłoniakowych do naskórka i tworzenie tzw. mikroropni Pautriera. W przebiegu klinicznym stwierdza się obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które wraz z postępem choroby, tworzą bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. Jednocześnie obraz histopatologiczny zaczynają zajmować limfocyty T o większej atypii komórkowej i rozmiarach, które tracą zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego. Ten okres choroby utożsamiany jest z zespołem Sézary'ego, definiowanym także jako triada objawów: erytrodemia nowotworowa, limfadenopatia oraz odczyn białaczkowy we krwi. Podstawą rozpoznania tego zespołu jest obecność uogólnionej erytrodemii i chłoniakowych nacieków z limfocytów T (zwykle CD4+) na terenie zmienionej chorobowo skóry oraz we krwi obwodowej i szpiku kostnym. Najczęściej jednak zespół Sézary'ego powstaje *de novo*, bez poprzedzającej przewlekłej fazy chorobowej typowej dla ziarniniaka grzybiastego (*Robak 2014*).

Targretin jest wskazany w do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórnego T-komórkowego (z ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym (*ChPL Targretin 2014*).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również planowany kształt programu leczenia chłoniaka skórnego T-komórkowego oraz opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), wobec faktu, że leczenie beksarotenem jest terapią refundowaną ze środków publicznych w populacji osób dorosłych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, jako komparatory przyjęto zastosowanie beksarotenu dostępnych w ramach programu lekowego (scenariusz nowy) w porównaniu do beksarotenu dostępnych na obecnych warunkach (scenariusz aktualny).

Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Targretin), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania oraz dawki początkowej, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Z powodu braku różnic

w efektach zdrowotnych konieczne było ograniczenie analizy ekonomicznej do analizy minimalizacji kosztów. W związku z przyjętą techniką analityczną, w modelu ekonomicznym nie uwzględniano punktów końcowych z badań klinicznych i nie obliczano wyników zdrowotnych porównywanych strategii.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Zgodnie z *ChPL Targretin 2014* oraz *PPL Targretin 2014* leczenie beksarotenem ma charakter ciągły. Terapię beksarotenem należy kontynuować, dopóki przynosi korzyść pacjentowi, czyli do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stopień 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych) (*PPL Targretin 2014*, *ChPL Targretin 2014*). Polskie badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawia rzeczywistą praktykę kliniczną w naszym kraju – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007–2012. W populacji w stadium zaawansowania IB-IVB długość terapii beksarotenem wyniosła 13 miesięcy. W związku z tym w analizie przyjęto 13 miesięczny horyzont czasowy odpowiadający czasowi trwania terapii beksarotenem.

Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego”. Założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z zastosowaniem terapii beksarotenenem. Dane o dawkowaniu i zużyciu zasobów określono na podstawie *PPL Targretin 2014*, *ChPL Targretin* oraz polskiego badania klinicznego *Sokołowska-Wojdyło 2014*. Takie podejście pozwala na najbardziej dokładne oszacowanie faktycznego zużycia badanych leków.

W wyniku przeprowadzonego w dniu 27 sierpnia 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego *Malone 2013*. Celem badania *Malone 2013* była ocena opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL: beksaroten, denileukin diftitox, romidepsyna, worinostat oraz ECP. Najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do terapii interferonem-alfa ma ECP równy 50 890\$/skuteczna odpowiedź ogółem. W przypadku terapii beksarotenu w terapii zaawansowanego chłoniaka skórny T-komórkowego jest ona mniej efektywna oraz bardziej kosztowna niż terapia interferonem-alfa.

[Redacted content]

[REDACTED]

Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy jest oparcie jej założeń (m. in.: długości trwania terapii beksarotenem, odsetek chorych z redukcją dawki, leczenie towarzyszące) o wyniki jednego retrospektywnego badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*, którego autorzy wskazują, że należy mieć na uwadze, że dane z badań retrospektywnych należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, brak grup kontrolnych oraz brak randomizacji. Jednakże jednocześnie nie są dostępne wyniki długoterminowych, formalnych badań klinicznych z randomizacją, na podstawie których możliwe by było przyjęcie innych wiarygodnych założeń.

Podsumowując, refundowanie produktu Targretin [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

II

2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

2.1.1. Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Targretin (beksaroten) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia”.

2.1.2. Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Targretin (patrz: Rozdział 1.3.5.1).

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywaną wielkością populacji docelowej i co za tym idzie przewidywaną liczbą rocznych pacjentoterapii.

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii beksarotenem w kolejnych latach przewidzianego horyzontu czasowego, w szczególności liczby chorych rzeczywiście rozpoczynających leczenie w nowym programie lekowym;
- obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu aktualnym i nowym.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W raporcie skróconym ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w I. 2012-2013 dotyczącym beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C84.7 zostały opublikowane dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Targretin ze środków publicznych. W poniższej tabeli zostały przedstawione odpowiedzi jakich udzieli Prezes NFZ w piśmie z dnia 12.11.2013 roku w zakresie liczby wniosków, zgód oraz kosztów refundacji dla ocenianej technologii (AOTM-DS-431-34/2013).

Tabela 48. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0; C84.1; C84.5, C85.7.

Rok	Kod rozpoznania wg ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C84	2	1	604 851,48
	C84.0	8	6	1 231 760,57
	C84.1	2	1	263 031,43
	C84.5	3	2	326 590,00
	C85.7	2	2	538 552,44
I-VI. 2013	C84	1	1	302 425,74
	C84.0	4	3	408 878,33
	C84.1	1	1	292 500,00
	C84.5	2	2	84 820,00
	C85.7	1	1	105 210,00

Na podstawie danych przekazanych przez prezesa NFZ wynika, iż w latach 2012-2013 wydanych było kilka zgód na leczenie beksarotenem pacjentów z SS i MF, a koszt na cykl wahał się od 263 tys. zł do

1,2 mln zł (AOTM-DS-431-34/2013). [REDACTED]

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, finansowanie ziarniniaka grzybiastego i choroby Sézary'ego z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy. Biorąc pod uwagę:

- brak refundowanych leków o zbliżonym do beksarotenu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania,
- brak odpowiedników preparatu Targretin refundowanych w rozważanym wskazaniu,

na podstawie art. 15 ust. 2 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (*Ustawa 2011*), zgodnie z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten.

[REDACTED]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę wpływu na budżet (BIA) beksarotenu przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

2.1.4. Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płat-

nika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

2.1.5. Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Targretin w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, a także nie ustalony na dzień dzisiejszy status chemioterapii niestandardowej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.

2.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym.

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której terapia beksarotenem finansowana jest nadal w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu obejmującym ziarniniaka grzybiastego i chorobę Sézary'ego. Przyjęto, że obecna forma świadczenia „chemioterapia niestandardowa” zostanie zachowana.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Targretin, w ramach nowego programu leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary'ego.

2.1.7. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Targretin (beksaroten), jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T-komórkowego (z ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym (*ChPL Targretin 2014*).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD 10 C84.1 choroba Sézary'ego” z zastosowaniem produktu Targretin przedstawiono w projekcie opisu programu (*PPL Targretin 2014*). Zgodnie z projektem programu leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego przy pomocy

beksarotenu populacja docelowa obejmować ma dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z potwierdzoną diagnozą dla zespołu Sézary'ego (w oparciu o cytometrię) lub ziarniniaka grzybiastego (diagnoza kliniczna poparta albo badaniem PCR albo badaniem wycinka skóry) w stadium zaawansowania choroby IB lub powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T. Kolejnym kryterium włączenia do programu jest progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem lub interferonem, nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem lub nieakceptowalna toksyczność leczenia metotreksatem i interferonem w pierwszej linii. Szczegółowe kryteria włączenia do programu zostały przedstawione w Rozdziale 4.1.

Ponieważ charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można wykluczyć, że finansowanie beksarotenu w innej formie, niż program lekowy, byłoby możliwe także w 1 linii leczenia CTCL, co może zwiększać przyrost liczby leczonych tym lekiem w scenariuszu aktualnym. Z drugiej strony można oczekiwać, iż wdrożenie programu lekowego dedykowanego dla beksarotenu zwiększy jego dostępność i więcej chorych będzie otrzymywać takie leczenie, jednakże program lekowy wprowadza zawężenie populacji docelowej (zgodnej z ChPL) do chorych w stadium zaawansowania choroby 1 B i powyżej według klasyfikacji TNM. Te dwa mechanizmy powinny wzajemnie się znosić i można przyjąć, że łączna liczba leczonych w obu porównywanych scenariuszach będzie podobna.

2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (z ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), 25% z dojrzałych komórek B (z ang. *cutaneous B-cell lymphoma*, CBCL), a pozostałe obejmują nowotwory z komórek naturalnej cytotoxyczności (z ang. *natural killers*, NK). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych (Sokołowska-Wojdyło 2013).

W chwili obecnej częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,6-0,8 przypadków na 100 000 na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest zróżnicowana (Sokołowska-Wojdyło 2013).

AOTM-OT-431-45/2013). W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki zapadalności na chłoniaka skórny T-komórkowy w Polsce.

Tabela 49. Zapadalność na chłoniaka skórny T-komórkowy w Polsce.

Zapadalność	Źródło
6/1 000 000	AOTM-OT-431-45/2013
0,7-0,8/100 000	PUO 2013

Natomiast według danych Państwowego Zakładu Higieny chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 000 mieszkańców (AOTM-DS-431-34/2013).

Ziarniniak grzybiasty (MF, ICD-10: C84.0) i choroba Sézary'ego (SS, ICD-10: C84.1) to najczęstsze podtypy pierwotnych chłoniaków skóry, występujące głównie u ludzi w starszym wieku. Większość wszystkich CTCL stanowi ziarniniak grzybiasty, choroba o przebiegu przewlekłym oraz zespół Sézary'ego – chłoniak agresywny (Robak 2014).

Tabela 50. Udział ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego wśród CTCL.

Udział MF/SS wśród CTCL	Źródło
70%-75%	Sokołowska-Wojdyło 2013
63%*	PUO 2013
67%^	AOTM-DS-431-34/2013
73%**	Studziński 2013
około 50% - MF; 4-5% - SS	Maryniak 2011
25% - MF; 5% - SS	Badanie ankietowe^^

* oszacowano na podstawie dostępnych danych;

^ wg Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego;

** dotyczy wyłącznie MF, oszacowano na podstawie dostępnych danych;

^^ wyniki badania ankietowe przedstawiono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

W poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację chorób przyporządkowanych do kodu C84 wg Międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych zgodny z edycją polską w wersji 003 (srk.csioz.gov.pl) oraz WHO (apps.who.int).

Tabela 51. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (AOTM-OT-431-16/2014).

Kod ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych
Klasyfikacja w Polsce	
<u>C84</u>	<u>Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T:</u>
C84.0	Ziarniniak grzybiasty
C84.1	Choroba Sézary’ego
C84.2	Chłoniak strefy T
C84.3	Chłoniak limfoepitelioidalny
C84.4	Obwodowy chłoniak z komórek T
C84.5	Inne i nieokreślone chłoniaki T Jeśli wspomniano o pochodzeniu danego chłoniaka z komórek T, wówczas należy użyć kodu bardziej szczegółowego.
Klasyfikacja wg WHO	
<u>C84</u>	<u>Mature T/NK-cell lymphomas:</u>
C84.0	Ziarniniak grzybiasty (z ang. <i>Mycosis fungoides</i>)
C84.1	Choroba Sézary’eg (z ang. <i>Sézary disease</i>)
C84.4	Obwodowy chłoniak z komórek T, nieklasyfikowany (z ang. <i>Peripheral T-cell lymphoma, not classified</i>) włączenie: Chłoniak Lennerta, Chłoniak limfoepitelioidaln
C84.5	Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (z ang. <i>Other mature T/NK-cell lymphomas</i>) Uwaga: Jeśli w przypadku danego chłoniaka wspomniano o pochodzeniu danego chłoniaka z komórek T, wówczas należy użyć kodu bardziej szczegółowego WYŁĄCZENIE: chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T (C86.5), blastic NK-cell lymphoma (C86.4), Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (C86.2 , Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK typu nosowego (C86.0), Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (C86.1), Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD30+ (C86.6) , Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (C86.3), Białaczka z komórek T (C91.-)
C84.6	Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+ (z ang. <i>Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive</i>)
C84.7	Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK- (z ang. <i>Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative</i>) WYŁĄCZENIE: Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD30+ (C86.6)
C84.8	Skórny chłoniak z komórek T, nieokreślony (z ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified</i>)
C84.9	Chłoniak z dojrzałych komórek T i NK (z ang. <i>Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified</i>) WYŁĄCZENIE: Chłoniak z dojrzałych komórek T, inaczej nieokreślony (C84.4)

Natomiast klasyfikację pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku uwzględniającą częstość występowania poszczególnych rozpoznań przedstawiono w poniższej tabeli (Sokołowska-Wojdyło 2013, Robak 2014).

Tabela 52. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B wg WHO 2008 (Sokołowska-Wojdyło 2013, Robak 2014).

Podtyp	Częstość [%]
<u>CTCL o powolnym przebiegu</u>	
Ziarniniak grzybiasty (MF)	44
MF odmiana folikulotropowa	4
Siatkowica pagetoidalna	<1
MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej	<1
Lymphomatoid papulosis (LyP)	12
Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL)	8
Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL)	1
Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+	2
<u>CTCL o agresywnym przebiegu</u>	
Zespół Sézary'ego (SS)	3
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony	2
Pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+	<1
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T gd(PCGD-TCL)	<1
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego	<1

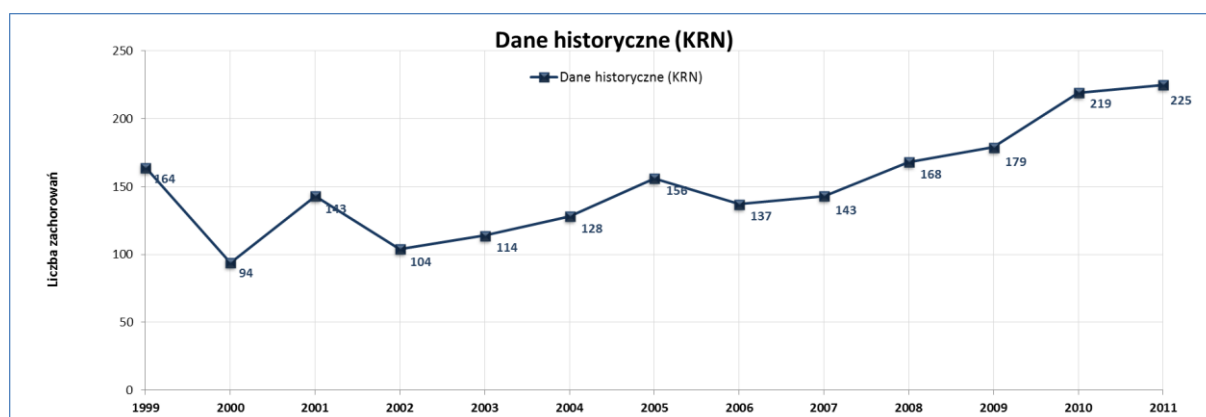
Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry. Występuje głównie u ludzi dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55-60 lat (Sokołowska-Wojdyło 2013). Stanowi ponad 50% wszystkich przypadków CTCL. Zmiany skórne mają postać plamek, grudek, nacieków lub zmian guzowatych. Wraz z czasem choroba szerzy się do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Ziarniniak grzybiasty charakteryzuje się długim przebiegiem, a rozpoznany we wczesnej fazie praktycznie nie zmienia spodziewanego przeżycia dla danej grupy wiekowej (AOTM-DS-431-34/2013).

Agresywną odmianą ziarniniaka grzybiastego jest **zespół Sézary'ego** (syn. choroba Sézary'ego). Schorzenie to jest rzadkim nowotworem i występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn, a mediana wieku chorujących wynosi 63 lata (*Sokołowska-Wojdyło 2013*). Choroba ta charakteryzuje się erytrodermią (zajęcie całej powierzchni skóry), uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych oraz występowaniem we krwi komórek nowotworowych, zwanych komórkami Sézary'ego (powyżej 5%). Poza tym zespołowi Sézary'ego mogą towarzyszyć łysienie, rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany paznokciowe (*AOTM-DS-431-34/2013*). Rokowanie jest znacznie gorsze niż w przypadkach ziarniniaka grzybiastego (5 letnie przeżycie 88% vs 24%) (*Sokołowska-Wojdyło 2013*).

W Polsce prowadzeniem nadzoru nad rejestracją nowotworów złośliwych zajmuje się głównie Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie – Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Gromadzi on, przetwarza i analizuje dane dotyczące zarówno zachorowań jak i zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi na terenie naszego kraju. Opublikowane na stronach Krajowego Rejestru Nowotworów dane epidemiologiczne obejmują okres od 1999 do 2011 roku.

Poniżej przedstawiono wykres z liczbą rocznie rejestrowanych przez KRN przypadków obwodowego i skórno-łoniaka z komórek T (C 84) w populacji dorosłych (20-85+ lat) w Polsce.

Wykres 8. Liczba rocznie rejestrowanych przez KRN przypadków obwodowego i skórno-łoniaka z komórek T (ICD 10: C84) w latach 1999-2011.



Na powyższym wykresie widoczny jest stały przyrost liczby zachorowań na obwodowego i skórno-łoniaka z komórek T (ICD 10: C84) w Polsce. Jednakże przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane. Dodatkowo w związku ze specyfikacją rozpatrywanego schorzenia istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do kodu ICD-10 (*AOTM-DS-431-34/2013*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie oryginalne publikacje opisujące częstość występowania ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego w populacji Polski (*Gałązka 2007, Szumera-Ciećkiewicz 2014*) oraz raport sporządzony przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków z 2007 roku (*Raport PGBCh 2007*).

Badanie *Gałązka 2007* miało na celu przedstawienie zachorowalności na chłoniaki w Polsce na podstawie Rejestru Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (z ang. *National Register of Lymphatic Neoplasms*) a także Krajowego Rejestru Nowotworów (z ang. *National Cancer Register*). Rejestr Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków obejmuje dane dostarczone z 26 ośrodków, czyli blisko 80%, zajmujących się leczeniem nowotworów limfoidalnych. Według danych PGBCh z raportu w 2006 roku potwierdzono 29 przypadków ziarniniaka grzybiastego oraz 1 przypadek choroby Sézary'ego.

Tabela 53. Zachorowalność na MF i SS w Polsce w 2006 roku wg rejestru PGBCh (*Gałązka 2007*).

Klasyfikacja WHO	Liczba rozpoznań	Udział chłoniaka wśród chłoniaków zaklasyfikowanych wg WHO	Udział chłoniaka wśród wszystkich chłoniaków
Ziarniniak grzybiasty	29	0,7%	0,6%
Zespół Sézary'ego	1	0,0%	0,0%

Według KRN w Polsce w 2004 roku rozpoznano łącznie 5 790 chorych z chłoniakami (ICD 10: C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C96) z czego 136 przypadków obwodowego i skórniego chłoniaka z komórek T (ICD10: C84). Natomiast w 2006 roku Polska Grupa Badawcza zarejestrowała 180 rozpoznań obwodowego i skórniego chłoniaka z komórek T, przy łącznej liczbie chłoniaków na poziomie 5 201 rozpoznań. Większa ogólna liczba przypadków chłoniaków w rejestrze KRN może być wynikiem wyższej sprawozdawczości tego rejestru. Poza tym w rejestrze PGBCh nie są uwzględniane chłoniaki które nie miały potwierdzonego rozpoznania w badaniu histopatologicznym (*Gałązka 2007*). W raporcie PGBCh z 2007 roku ujęta została ilość rozpoznań chłoniaków w Polsce. W tym celu program ze wszystkich przeprowadzonych badań wybiera do raportu po jednym badaniu dla pacjenta z chłoniakiem. W pierwszej kolejności poszukuje pierwszego pewnego rozpoznania wg klasyfikacji WHO, gdy takie nie zostanie zidentyfikowane wówczas poszukuje rozpoznania prawdopodobnego (również wg klasyfikacji WHO). Później poszukiwane jest pewne rozpoznanie spoza klasyfikacji WHO, a następnie rozpoznanie prawdopodobne. Pierwsze rozpoznanie oznacza najstarsze, wg daty badania. Rozpoznanie prawdopodobne, to takie w którym na formularzu zaznaczono opcję „Rozpoznanie jest prawdopodobne”, a rozpoznanie pewne, to takie w którym tej opcji nie zaznaczono. W okresie od 1 stycznia do 30 czerwca 2007 roku w Polsce zostało rozpoznanych 21 przypadków ziarniniaka grzybiastego oraz 1 przypadek zespołu Sézary'ego (*Raport PGBCh 2007*).

Tabela 54. Zachorowalność na MF i SS w Polsce za okres 1.01-30.06. 2007 roku wg rejestru PGBCh (Raport PGBCh 2007).

Klasyfikacja WHO	Liczba rozpoznań	Udział chłoniaka wśród chłoniaków zaklasyfikowanych wg WHO	Udział chłoniaka wśród wszystkich chłoniaków
Ziarniniak grzybiasty	21	1,1%	1,0%
Zespół Sézary'ego	1	0,1%	0,0%

W publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 przedstawiono rozpowszechnienie nowotworów limfatycznych w Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych (z ang. *The National Histopathological Lymphoma Register*) z lat 2007-2012. Zapadalność na ziarniniaka grzybiastego wyniosła wówczas 101 przypadków, natomiast na chorobę Sézary'ego – 9.

Tabela 55. Zachorowalność na MF i SS w Polsce w latach 2007-2012 wg Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych (Szumera-Ciećkiewicz 2014).

Klasyfikacja WHO	Liczba rozpoznań	Udział chłoniaka wśród chłoniaków	Średnia liczba rozpoznań w przeliczeniu na rok*
Ziarniniak grzybiasty	101	0,86%	17
Choroba Sézary'ego	9	0,08	2

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.



Na podstawie opisanych wyżej odnalezionych danych, w następnym rozdziale wykonano oszacowanie liczebności populacji docelowej dla beksarotenu, w przypadku jego refundacji we wnioskowanym programie leczenia.

2.1.7.2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego leczenia chłoniaka skórno T-komórkowego populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary'ego w stadium zaawansowania IB i powyżej, z progresją lub nieakceptowalną toksycznością choroby w trakcie leczenia metotreksatem lub interferonem lub z nawrotem choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem. Ponadto chorzy powinni mieć prawidłową funkcję wątroby, nerek i szpiku kostnego (*PPL Targretin 2014*; patrz: Rozdział 4.1).

Oszacowanie liczebności populacji włączonej do programu lekowego w kolejnych latach ustalono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych. Na potrzeby niniejszej analizy zostało przeprowadzone badanie ankietowe, które miało na celu zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzaniem refundacji preparatu Targretin (beksaroten) w ramach programu lekowego obejmującego chorych z zespołem Sézary'ego i chorych z ziarniniakiem grzybiastym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted Table Content]

Tabela 56. Liczebność populacji włączanej do programu lekowego.

	2015	2016	2017
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	2015	2016	2017
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■		
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■		
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

Zgodnie z Rekomendacją nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej Prezes Agencji rekomenduje finansowanie leku ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 choroba Sézary’ego (AOTM 186/2013). Celem badania *Sokołowska-Wojdyło 2014* była ocena odpowiedzi na terapię, profilu bezpieczeństwa, kwestii praktycznych związanych z leczeniem pacjentów oraz wyników przeżywalności u wszystkich pacjentów z CTCL leczonych beksarotenem, w Polsce w latach 2007-2012. W badaniu poddano retrospektywnej ocenie 21 chorych z MF i SS. Natomiast w 2012 roku zostało złożonych 10 wniosków (w tym 7 zgód) na leczenie ziarniniaka grzybiastego i choroby Sézary’ego beksarotenem w ramach programu chemiotera-

pii niestandardowej, natomiast w pierwszym półroczu 2013 roku złożonych wniosków było 5 (w tym 4 zgody) (AOTM DS-431-34/2013). Według informacji otrzymanej od zamawiającego od stycznia 2014 roku do początku września 2014 roku, zostało złożonych łącznie 35 wniosków o chemioterapię niestandardową z beksarotenenem.

Tabela 57. Liczba wniosków o chemioterapię niestandardową z udziałem beksarotenu w okresie styczeń-początek września 2014 rok (dane od podmiotu zamawiającego, AOTM-DS-431-34/2013).

	2007-2012	2012	2013*	2014 rok								
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Liczba wniosków	21~	10^	5^^	2	1	2	6	7	8	3	5	1

~ liczba chorych z CTCL leczonych beksarotenenem w Polsce w latach 2007-2012(Sokołowska-Wajdyła 2014);

^ w tym liczba zgód 7;

* w pierwszym półroczu;

^^ w tym liczba zgód 4.

Od momentu pojawienia się rekomendacji nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 roku, w której Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0, C84.1. obserwowany jest stopniowy wzrost liczby chorych składających wnioski o leczenie beksarotenenem w ramach chemioterapii niestandardowej. W sytuacji gdy utrzyma się obecne tempo wzrostu liczby terapii beksarotenenem we wskazaniu MF i SS pod koniec roku będzie złożonych ponad 50 wniosków. Zgodnie z założeniami scenariusza nowego leczenia beksarotenenem będzie finansowana przez płatnika publicznego w ramach programu leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego (ziarniniak grzybiasty, choroba Sézary'ego). Zmiana sposobu finansowania nie powinna radykalnie wpłynąć na kryteria kwalifikujące chorego do leczenia beksarotenenem, a co za tym idzie liczebność chorych rozpoczynających terapię preparatem Targretin pozostanie na tym samym poziomie co dotychczas. W przypadku pozytywnej rekomendacji w analizie przyjęto, że program lekowy dla produktu Targretin mógłby być realizowany od początku 2015 roku. Dotychczas leczeni chorzy w ramach chemioterapii niestandardowej będą wówczas kontynuować leczenie w ramach wnioskowanego programu leczenia z udziałem beksarotenu. Otrzymane liczebności chorych włączanych do wnioskowanego programu leczenia wiarygodnie przekładają się na dane dotyczące liczby złożonych wniosków o chemioterapię niestandardową z beksarotenenem z okresu po ukazaniu się rekomendacji nr 186/2013 Prezesa AOTM. [REDACTED]

Oszacowana zapadalność na MF i SS w latach 2015-2017 będzie wynosić 39-42 przypadki (patrz: Tabela 61). Jedynie część z nowo zdiagnozowanych chorych w danym roku będzie kwalifikować się do

[Redacted Table Content]

Dodatkowo oszacowano maksymalną liczebność chorych z MF i SS kwalifikujących się do terapii beksarotenenem w Polsce. Zidentyfikowane źródła danych pozwoliły na przeprowadzenie niniejszych oszacowań na dwa alternatywne sposoby.

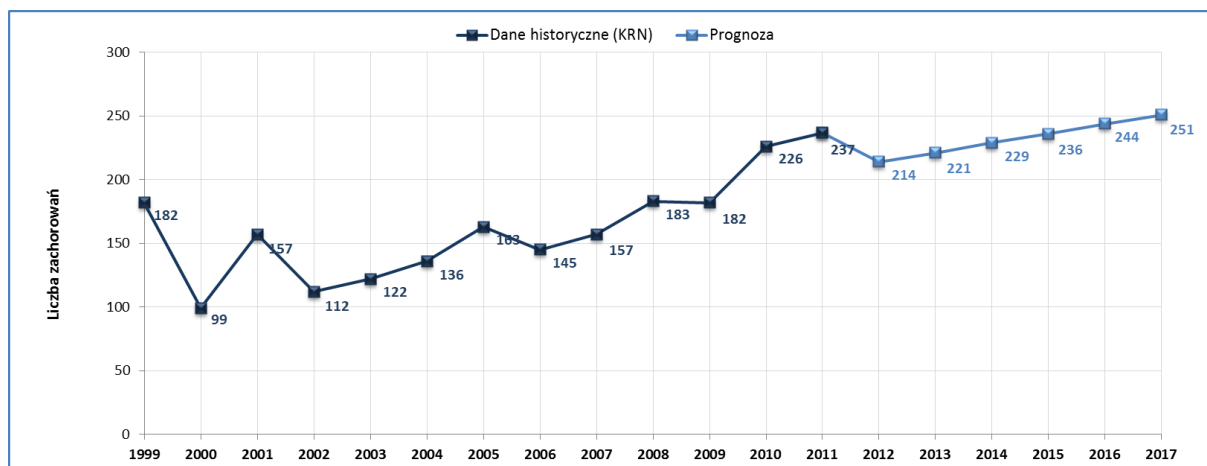
[Redacted Text]

- rzeczywiste dane o rocznej zapadalności na CTCL w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów dla wskazania ICD-10 C84;

- [Redacted]
- [Redacted]
- udział chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz chorobą Sézary’ego pośród chorych objętych rozpoznaniem C84 w klasyfikacji ICD-10 oszacowano na podstawie publikacji *Gałqzka 2007*, w którym przedstawiono faktyczne dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych;
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Opublikowane na stronach internetowych KRN dane epidemiologiczne obejmują okres od 1999 do 2011 roku, stąd też uzyskano informacje o aktualnym rozpowszechnieniu obwodowych i skórnych chłoniaków T-komórkowych w Polsce. Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby chorych z rozpoznaniem C84 w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2011-2016) by oszacować zapadalność w najbliższych latach.

Wykres 9. Aktualna i prognozowana zapadalność na „Obwodowe i skórne chłoniaki T-komórkowe” w Polsce (wg danych KRN).



Obliczona w oparciu o KRN liczba nowych zachorowań w obrębie rozpoznania C84 według klasyfikacji ICD-10 w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego wyniosła kolejno 236, 244 oraz 251 chorych. W liczbie chorych zareportowanych do grupy „Obwodowych i skórnych chłoniaków T-komórkowych” tylko część ma rozpoznane MF oraz SS.

W publikacji *Gałązka 2007* zaprezentowano zapadalność na chłoniaki w Polsce w 2006 roku. W ramach badania Krajowy Rejestr Nowotworów Limfatycznych zebrał dane z 26 ośrodków zajmujących się leczeniem chłoniaków w Polsce. W 2006 roku w Polsce zostało zidentyfikowanych 29 przypadków ziarniniaka grzybiastego oraz 1 przypadek choroby Sézary'ego wg klasyfikacji WHO 2001. Dodatkowo w publikacji zostało przedstawione zestawienie łącznej liczby rozpoznań poszczególnych rodzajów chłoniaków w klasyfikacji ICD-10, co pozwoliło oszacować udział MF oraz SS w całkowitej liczbie chorych z obwodowymi i skórnymi chłoniakami T-komórkowymi (C84).

Tabela 60. Udział C84.0 oraz C84.1 wśród C84 według klasyfikacji ICD-10 (w 2006 roku).

Parametr	Wartość parametru
Zapadalność: C84.0 + C.84.1	30
Zapadalność: C.84	180
<i>Udział C84.0 i C84.1 wśród chorych z C.84</i>	<i>16,67%</i>

Ziarniniak grzybiasty oraz choroba Sézary'ego stanowi blisko 17% spośród wszystkich obwodowych i skórnych chłoniaków T-komórkowych (ICD-10 C84). Założono, że udział liczby rozpoznań ziarniniaka grzybiastego oraz choroby Sézary'ego wśród chorych z obwodowymi i skórnymi chłoniakami T-komórkowymi według klasyfikacji ICD-10 nie zmieni się w kolejnych latach. Iloczyn liczby nowych chorych z rozpoznaniem C84 oraz odsetek chorych z C84.0 oraz C84.1 stanowi liczbę nowych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 61. Zapadalność na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary'ego w Polsce.

	2015	2016	2017
Liczba chorych z C84	236	244	251
<i>Odsetek chorych z C84.0 i C84.1</i>			<i>16,67%</i>
Liczba chorych z C84.0 i C84.1	39	41	42

Liczba nowych rozpoznań ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego w 2015, 2016 oraz 2017 roku wyniesie odpowiednio 39, 41 i 42 chorych.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Dla porównania otrzymanych wyników wykonano alternatywne oszacowanie maksymalnej liczebności populacji chorych z MF i SS kwalifikujących się do terapii beksarotenem. W drugiej próbie oszacowania przyjęto następujące założenia:

- wartość chorobowości na chłoniaki skórne T-komórkowe została zaczerpnięta z „Raportu skróconego ws. Usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013. Beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7” (AOTM-DS-431-34/2013);
- odsetek chorych z MF i SS ustalono na podstawie badania *Sokołowska-Wojdyło 2013*;
- odsetek chorych z MF i SS powyżej 18 roku życia zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów;
- odsetek chorych z CTCL, którzy przyjmują leczenie i znajdują się w stopniu zaawansowania IB i powyżej wyznaczono w oparciu o wyniki badania ankietowego.

Na podstawie liczebności populacji w Polsce z ostatnich lat (2010-2012) wykonano dopasowanie linii trendu, które posłużyły do wyznaczenia odpowiednich liczebności w latach 2013-2017. W kolejnym kroku należało uwzględnić wartość wskaźnika chorobowości na chłoniaki skórne w Polsce. Według danych Państwowego Zakładu Higieny chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wyniosła 1,6/100 000 mieszkańców (AOTM-DS-431-34/2013). Wartość ta została przytoczona w raporcie AOTM z 2013 roku, co sugeruje, że nie istnieją nowsze dane dotyczące chorobowości na CTCL w Polsce.

Tabela 66. Chorobowość chłoniaka skórny T-komórkowy (AOTM-DS-431-34/2013).

	2014	2015	2016
Ludność w Polsce	38 539 020	38 540 737	38 542 453
<i>Chorobowość CTCL (AOTM-DS-431-34/2013)</i>			0,0016%
Liczba chorych z CTCL	617	617	617

Wnioskowany program leczenia chłoniaka skórny T-komórkowy dotyczy tylko rozpoznania ziarniniaka grzybiastego lub choroby Sézary'ego. W związku z tym populację docelową należało zawęzić właśnie do tych schorzeń. Zgodnie z publikowanymi danymi 70-75% wszystkich CTCL to ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego (Sokołowska-Wojdyło 2013). W niniejszym oszacowaniu przyjęto średnią arytmetyczną z tych wartości - 72,5%.

Tabela 67. Chorobowość MF i SS w Polsce (Sokołowska-Wojdyło 2013).

	2014	2015	2016
Liczba chorych z CTCL	617	617	617
<i>Odsetek chorych z MF i SS (Sokołowska-Wojdyło 2013)</i>			72,5%
Liczba chorych z MF i SS	447	447	447

Kolejnym kryterium włączenia do PPL Targretin 2014 jest wiek chorych ≥ 18 lat. Na podstawie danych KRN dotyczących zapadalności w latach 1999-2011 ustalono odsetek chorych powyżej 18 roku życia, u których corocznie rozpoznawany jest C84 (wg klasyfikacji ICD-10). Założono, że średnia arytmetyczna z udziału chorych w wieku ≥ 18 lat w grupie C84 z lat 1999-2011, równa 94,37%, odpowiadać będzie udziałowi pełnoletnich pacjentów w populacji chorych z CTCL w Polsce.

Tabela 68. Chorobowość MF i SS wśród dorosłych chorych w Polsce (na podstawie danych KRN).

	2014	2015	2016
Liczba chorych z MF i SS	447	447	447
	<i>Odsetek chorych ≥ 18 lat (KRN)*</i>		94,37%
Liczba dorosłych chorych z MF i SS	422	422	422

* szczegółowy sposób oszacowania odsetka chorych ≥ 18 lat przedstawiono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

Następnym warunkiem kwalifikacji do programu jest wcześniejsze leczenie oraz stadium zaawansowania choroby IB i powyżej. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych 37%-70% chorych z CTCL leczonych znajduje się aktualnie w stopniu zaawansowania IB i powyżej (w Ośrodku eksperta). W niniejszym oszacowaniu przyjęto średnią z tych wartości, równą 53,50% odpowiadający odsetkowi chorych w stadium IB i powyżej.

Tabela 69. Maksymalna liczba chorych z MF i SS kwalifikujących się do terapii beksarotenem (oszacowanie 2).

	2014	2015	2016
Liczba dorosłych chorych z MF i SS	422	422	422
	<i>Odsetek chorych z CTCL leczonych znajdujących się aktualnie w stadium zaawansowania IB i powyżej (Badanie ankietowe)</i>		53,50%
Liczba chorych z MF i SS kwalifikujących się do terapii beksarotenem	226	226	226

Podsumowując niniejsze oszacowanie maksymalna liczebność chorych z MF i SS potencjalnie kwalifikujących się do terapii beksarotenem w latach 2015-2017 wyniesie rocznie 226 osób.

Powyższe oszacowania przedstawiają maksymalną liczbę chorych z MF i SS, którzy kwalifikują się do terapii beksarotenem.

Z kolei w drugim podejściu uwzględnione zostały kryteria kwalifikacji zawarte w PPL Targretin 2014, jednakże dostępne źródła nie są w pełni przekonujące. Wątpliwości budzi szeroki przedział zidentyfikowanych w dostępnych źródłach odsetków chorych z MF i SS wśród chorych z CTCL, znacznie różniące się odpowiedzi ekspertów klinicznych w zakresie odsetka chorych z CTCL znajdujących się w stadium zaawansowania IB i powyżej oraz aktualność odnalezionej wartości wskaźnika chorobowości.

2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

[Redacted content]

2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Targretin ze środków publicznych w latach 2012-2013 zostały opublikowane w raporcie skróconym ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w tym okresie, dotyczącym beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach ICD-1-: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C84.7 (AOTM DS-431-34/2013). Zgodnie z odpowiedzią jakiej udzielił Prezes NFZ w piśmie z dnia 12.11.2013 roku w 2012 roku zostało złożonych 10 wniosków (w tym 7 zgód) na leczenie ziarniniaka grzybiastego i choroby Sézary'ego beksarotenem w ramach programu chemioterapii niestandardowej, natomiast w pierwszym półroczu 2013 roku złożonych wniosków było 5 (w tym 4 zgody) (AOTM DS-431-34/2013).

[Redacted content]

Od początku 2014 roku, widoczny jest wyraźny wzrost w liczbie składanych wniosków o leczenie beksarotenem w ramach chemioterapii niestandardowej. Prawdopodobne jest, że wzrost liczby składa-

nych wniosków ma związek z Rekomendacją nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, w której Prezes Agencji rekomenduje finansowanie leku ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 ziarniniak grzybiasty oraz C 84.1 choroba Sézary'ego (AOTM 186/2013). Od momentu pojawienia się rekomendacji nr 186/2013 obserwowany jest stopniowy wzrost liczby chorych składających wnioski o leczenie beksarotenem w ramach chemioterapii niestandardowej. W sytuacji gdy utrzyma się obecne tempo wzrostu liczby terapii beksarotenem we wskazaniu MF i SS pod koniec roku będzie złożonych ponad 50 wniosków.

Tabela 70. Liczba wniosków o chemioterapię niestandardową z udziałem beksarotenu w latach 2012-2014 (dane od podmiotu zamawiającego, AOTM-DS-431-34/2013).

	2012 rok	2013 rok*	2014 rok~
Liczba wniosków	10 [^]	5 ^{^^}	35 ^{**}

[^] w tym liczba zgód 7;

* w pierwszym półroczu;

^{^^} w tym liczba zgód 4;

~ od stycznia do początku września 2014 roku;

** w tym 26 wniosków zaakceptowanych z rozpoczętym leczeniem, 5 wniosków zaakceptowanych bez leczenia oraz 4 wnioski w trakcie akceptacji lub złożonych w akceptacji.

Przedstawione w powyższej tabeli dane są niepełne gdyż nie uwzględnia II półrocza 2013 roku. Jednakże w 2013 roku w pierwszym półroczu zostało złożonych 5 wniosków, przy założeniu, że tempo składania wniosków jest zbliżone jak w roku 2012, do końca roku 2013 prawdopodobnie wpłynęło ok 5 kolejnych wniosków. Począwszy od 2012 do początku września 2014 roku łącznie wpłynęło 50 ± 5 wniosków, z czego zostało zaakceptowanych łącznie 42 ± 5 wnioski, w tym aż 26 wniosków od stycznia 2014 roku.

2.1.10. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów na podstawie, których zostały obliczone koszty związane z przeprowadzeniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczą-

cej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 28/2012);
- Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014).
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014).

W leczeniu obejmującym dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego można wyróżnić następujące składowe kosztów:

- koszty beksarotenu, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z PPL Targretin 2014 oraz ChPL Targretin 2014;
- koszty podania leku;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia towarzyszącego.

Szczegółową kalkulację kosztów przedstawiono w dalszej części raportu.

2.1.10.1. Analiza kosztów i zużycie zasobów

Zasadnicza część analizy kosztów została oszacowana w analizie ekonomicznej, w rozdziale 1.3.5.1.

Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano koszty terapii beksarotenem w scenariuszu istniejącym i nowym:

- długość trwania leczenia beksarotenem równa 13 miesięcy została ustalona w oparciu o polskie retrospektywne badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014*;
- średnia obniżona dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$ (*ChPL Targretin 2014*, *PPL Targretin 2014*);
- na podstawie *Sokołowska-Wojdyło 2014* uwzględniając zarówno liczbę osób, u których wymagana była redukcja dawki leku jak i jej zwiększenie oszacowano, że u 9,52% chorych wymagana jest redukcja dawki w czasie terapii beksarotenem;
- najwcześniej w czasie pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dziennej dawki, zgodnie z treścią *PPL Targretin 2014* w czasie pierwszych 30 dni terapii badania powinny zostać przeprowadzone dwukrotnie, co oznacza, że termin pierwszej wizyty w ramach której następuje monitorowanie leczenia przypada w połowie miesiąca, czyli na dwa tygodnie od rozpoczęcia terapii;
- ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących częstości wizyt w czasie terapii beksarotenem w scenariuszu obecnym przyjęto, że plan tych wizyt w scenariuszu nowym oraz aktualnym jest taki sam;
- w analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych będzie równa $1,75 \text{ m}^2$;
- dawka początkowa beksarotenu to $300 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$ w scenariuszu aktualnym (*ChPL Targretin 2014*);
- w scenariuszu nowym terapia beksarotenem zgodnie z treścią wnioskowanego programu leczenia powinno być rozpoczęte od dawki $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$ i prowadzone przez 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do $300 \text{ mg/m}^2 \text{ pc/dobę}$;
- zgodnie *MZ 02/04/2012* jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%;

[REDACTED]

- w scenariuszu istniejącym założono, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczane jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem progra-

mu” z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 28/2012);

- w scenariuszu nowym założono, że podanie produktu Targretin będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 57/2014);
- w analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej;
- informacje o terapiach działań niepożądanych zaczerpnięto z badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*. Z każdej grupy preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych do oszacowania kosztów wybierano najtańszy preparat z perspektywy pacjenta znajdujący się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014);
- leki stosowane w ramach leczenia towarzyszącego związanego z działaniami niepożądanymi będą wydawane w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii;
- przyjęto, że czas trwania leczenia działań niepożądanych będzie krótszy o miesiąc niż całkowity czas leczenia beksarotenu.

Całkowite koszty terapii beksarotenenem stanowią sumę kosztów leku, podania leku, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia towarzyszącego związanego z terapią działań niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono całkowite koszty 13 miesięcznej terapii beksarotenenem w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 71. Podsumowanie kosztów terapii beksarotenenem w scenariuszu nowym oraz w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).

Składowa kosztu	Scenariusz aktualny [zł]		Scenariusz nowy [zł]	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Koszt podania leku	1 456,00	1 456,00	1 456,00	1 456,00

Składowa kosztu	Scenariusz aktualny [zł]		Scenariusz nowy [zł]	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	2 756,00	2 756,00	2 756,00	2 756,00
Leczenie towarzyszące	119,00	194,61	119,00	194,61
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	99,05	99,05	99,05	99,05
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	218,73	218,73	218,73	218,73
Leczenie towarzyszące	10,30	16,85	10,30	16,85
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	1 555,05	1 555,05	1 555,05	1 555,05
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	2 974,73	2 974,73	2 974,73	2 974,73
Leczenie towarzyszące	129,31	211,45	129,31	211,45
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* długość terapii na podstawie *Sokołowska-Wojdyła 2014*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

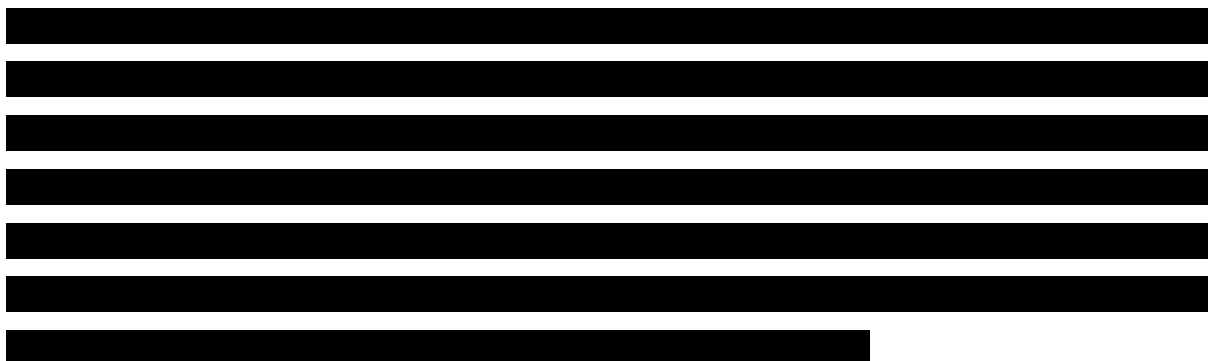
2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w kolejnych podrozdziałach, oddzielnie w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku dotychczasowego finansowania produktu leczniczego Targretin (scenariusz aktualny), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Targretin;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia chłoniaków skórnych T-komórkowych (ICD-10: C84.0 i C84.1) (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Targretin;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Targretin.

Główny wynik analizy stanowi różnica wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, związana z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Targretin w ramach programu leczenia chłoniaków skórnych T-komórkowych ICD-10: C84.0 ziarniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary'ego.

2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

2.1.11.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodycie.

Tabela 72. Zestawienie wartości parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr modelu		Wartość w analizie	
		Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Liczba leczonych	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
	Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
Cena produktu Targretin [zł/opak.] (PPP/PPP+P)	Cena netto	[redacted]	[redacted]
	Cena hurtowa	[redacted]	[redacted]
Koszt jednostkowy - podanie leku [zł/wizyta] (PPP/PPP+P)		104,00	104,00
Koszt jednostkowy - diagnostyka i monitorowanie leczenia z udziałem Targretin (beksaroten) [zł/mies] (PPP/PPP+P)		229,67	229,67
Koszt jednostkowy - preparaty stosowane w leczeniu towarzyszącym, związanym z działaniami niepożądanymi [zł/DDD]	Hormony tarczycy	PPP: 0,1238	PPP: 0,1238
		PPP+P: 0,2304	PPP+P: 0,2304
	Fenofibrat	PPP: 0,3812	PPP: 0,3812
		PPP+P: 0,5448	PPP+P: 0,5448
	Atorwastatyna	PPP: 0,1907	PPP: 0,1907
		PPP+P: 0,3360	PPP+P: 0,3360
Simwastatyna	PPP: 0,1418	PPP: 0,1418	
	PPP+P: 0,2025	PPP+P: 0,2025	
Kaptopryl	PPP: 0,0817	PPP: 0,0817	
	PPP+P: 0,2290	PPP+P: 0,2290	

Parametr modelu	Wartość w analizie		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Furosemid	PPP: 0,0137	PPP: 0,0137	
	PPP+P: 0,1203	PPP+P: 0,1203	
Spironolakton	PPP: 0,3713	PPP: 0,3713	
	PPP+P: 0,5306	PPP+P: 0,5306	
Dawka początkowa produktu Targretin [mg/m² pc/dzień]	300	150	
Dawka podstawowa produktu Targretin [mg/m² pc/dzień]	300	300	
Powierzchnia ciała chorego [m²]	1,75	1,75	
Podanie leku Targretin – liczba wizyt	Kwalifikacja do leczenia	I rok: 1,0	I rok: 1,0
		II rok: 0,0	II rok: 0,0
	Monitorowanie	I rok: 13,0	I rok: 13,0
		II rok: 1,0	II rok: 1,0
Liczba miesięcy do rozliczenia - diagnostyka i monitorowanie leczenia z udziałem Targretin (beksaroten)	I rok: 12,0	I rok: 12,0	
	II rok: 1,0	II rok: 1,0	
Stopa dyskontowania dla kosztów	5%	5%	
Odsetek chorych wymagających redukcji dawki	9,52%	9,52%	
Całkowita długość terapii [mies.]	13 (= 396 dni)	13(= 396 dni)	
Liczba dni terapii beksarotenem – bez obniżenia dawki [dni]	I rok	Początkowa: 14 Podstawowa: 351 Obniżona: 0	Początkowa: 14 Podstawowa: 351 Obniżona: 0
	II rok	Podstawowa: 30 Obniżona: 0	Podstawowa: 30 Obniżona: 0
Liczba dni terapii beksarotenem – z obniżeniem dawki [dni]	I rok	Początkowa: 14 Podstawowa: 0 Obniżona: 351	Początkowa: 14 Podstawowa: 0 Obniżona: 351
	II rok	Podstawowa: 0 Obniżona: 30	Podstawowa: 0 Obniżona: 30

Powyższa tabela zawiera wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, tj. dla porównania wnioskowanej technologii w ramach analizy wpływu na budżet państwa z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

2.1.11.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 73. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Populacja docelowa (Rozdział 2.1.7)</p>	<p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Targretin (beksaroten), jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T-komórkowego (z ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym (<i>ChPL Targretin 2014</i>).</p> <p>Populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary’ego kwalifikujący się do wnioskowanego programu leczenia.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD 10 C84.1 choroba Sézary’ego” z zastosowaniem produktu Targretin przedstawiono w projekcie opisu programu (<i>PPL Targretin 2014</i>).</p>
<p>Założenie dotyczące refundacji (Rozdział 2.1.3)</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Targretin, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego”. Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak refundowanych leków o zbliżonym do beksarotenu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania, • brak odpowiedników preparatu Targretin refundowanych w rozważanym wskazaniu, <p>na podstawie art. 15 ust. 2 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (Ustawa 2011), zgodnie z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Targretin refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten.</p> <p>Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę wpływu na budżet (BIA) beksarotenu przeprowadzono</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>w następujących wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka; • bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.
<p>Perspektywa analizy (Rozdział 2.1.4)</p>	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p>Horyzont czasowy (Rozdział 2.1.5)</p>	<p>W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Targretin w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.</p>
<p>Porównywane scenariusze (Rozdział 2.1.6)</p>	<p>Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której terapia beksarotenenem finansowana jest w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu obejmującym ziarniniaka grzybiastego i chorobę Sézary’ego.</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Targretin, w ramach nowego programu leczenia chłoniaka skórny T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego.</p> <p>W analizie przyjęto, że zmiana sposobu finansowania beksarotenu nie spowoduje zmiany liczebności chorych z MF i SS spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia beksarotenenem.</p>
<p>Ocena kosztów i zużytych zasobów (Rozdział 2.1.10)</p>	<p>W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.</p> <p>Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 28/2012); • Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014). • Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014). <p>W leczeniu obejmującym dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary’ego można wyróżnić następujące składowe kosztów:</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<ul style="list-style-type: none"> • koszty beksarotenu, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z <i>PPL Targretin 2014</i> oraz <i>ChPL Targretin 2014</i>; • koszty podania leku; • koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia; • koszty leczenia towarzyszącego. <p>Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano koszty terapii beksarotenem w scenariuszu istniejącym i nowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • długość trwania leczenia beksarotenem równa 13 miesięcy została ustalona w oparciu o polskie retrospektywne badanie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>; • średnia obniżona dawka wynosi 150 mg/m² pc/dobę (<i>ChPL Targretin 2014</i>, <i>PPL Targretin 2014</i>); • na podstawie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i> uwzględniając zarówno liczbę osób, u których wymagana była redukcja dawki leku jak i jej zwiększenie oszacowano, że u 9,52% chorych wymagana jest redukcja dawki w czasie terapii beksarotenem; • najwcześniej w czasie pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dziennej dawki, zgodnie z treścią <i>PPL Targretin 2014</i> w czasie pierwszych 30 dni terapii badania powinny zostać przeprowadzone dwukrotnie, co oznacza, że termin pierwszej wizyty w ramach której następuje monitorowanie leczenia przypada w połowie miesiąca, czyli na dwa tygodnie od rozpoczęcia terapii; • ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących częstości wizyt w czasie terapii beksarotenem w scenariuszu obecnym przyjęto, że plan tych wizyt w scenariuszu nowym oraz aktualnym jest taki sam; • w analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych będzie równa 1,75 m²; • dawka początkowa beksarotenu to 300 mg/m² pc/dobę w scenariuszu aktualnym (<i>ChPL Targretin 2014</i>); • w scenariuszu nowym terapia beksarotenem zgodnie z treścią wnioskowanego programu leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 150 mg/m² pc/dobę i prowadzone przez 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² pc/dobę; • zgodnie <i>MZ 02/04/2012</i> jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii medycznej przekracza rok w przypadku kosztów należy uwzględnić roczną stopę dyskontową w wysokości 5%; <div style="background-color: black; width: 100%; height: 50px; margin: 10px 0;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • w scenariuszu istniejącym założono, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczane jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (<i>NFZ 28/2012</i>); • w scenariuszu nowym założono, że podanie produktu Targretin będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (<i>NFZ 57/2014</i>); • w analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków niezziarnicznych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej; • informacje o terapiach działań niepożądanych zaczerpnięto z badania <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>. Z każdej grupy preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych do oszacowania kosztów wybierano najtańszy preparat z perspektywy pacjenta znajdujący się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<i>MZ 22/08/2014</i>); • leki stosowane w ramach leczenia towarzyszącego związanego z działaniami nie-

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>pożądanymi będą wydawane w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjęto, że czas trwania leczenia działań niepożądanych będzie krótszy o miesiąc niż całkowity czas leczenia beksarotenu.

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 2.1.2).

2.1.11.4. Wariant podstawowy

2.1.11.4.1. Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariacie podstawowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka (z RSS).

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy z RSS, PPP.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	7 167 200	7 470 700	-303 500	-4,1%
Targretin				
w tym RSS				
Leczenie towarzyszące				
Pozostałe koszty				
Rok 2016				
RAZEM	3 735 800	3 878 600	-142 800	-3,7%
Targretin				
w tym RSS				
Leczenie towarzyszące				
Pozostałe koszty				
Rok 2017				
RAZEM	3 311 400	3 446 000	-134 600	-3,9%
Targretin				

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
w tym RSS				
Leczenie towarzyszące				
Pozostałe koszty				

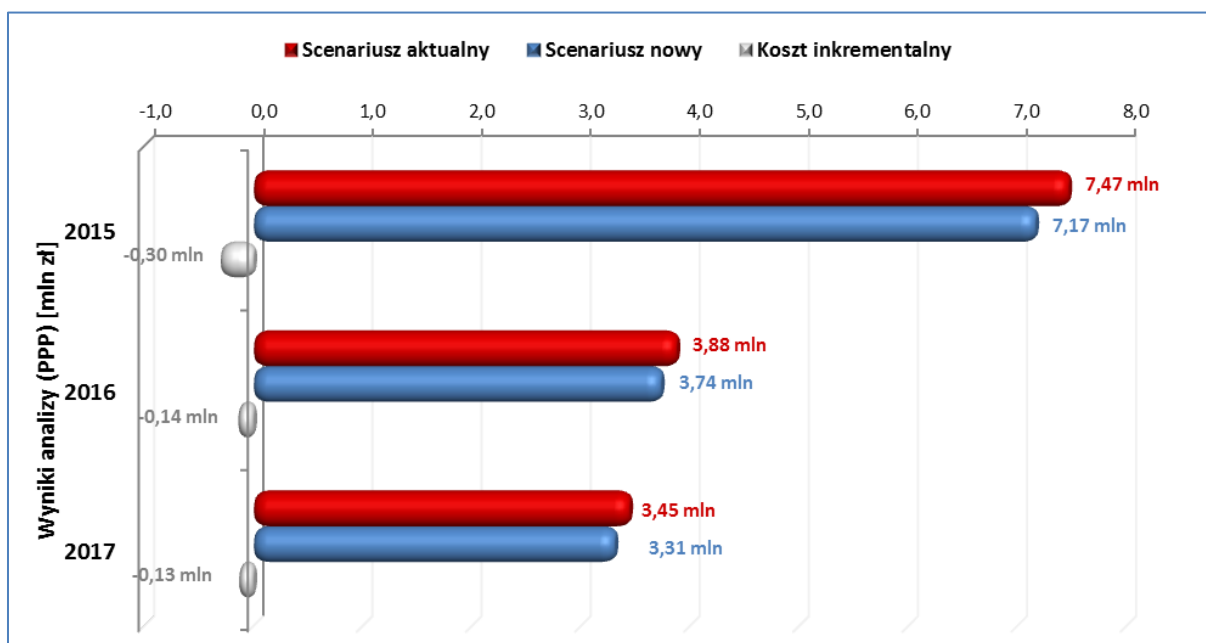
Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,47 mln zł** do **3,45 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **7,17-3,31 mln zł** rocznie.



łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **0,30 mln zł**, **0,14 mln zł** i **0,13 mln zł**



Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS, PPP.




Prawdopodobne wydatki z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka (z RSS) zaprezentowano poniżej.

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy z RSS, PPP+P.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	7 173 400	7 476 900	-303 500	-4,1%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				
RAZEM	3 739 100	3 881 900	-142 800	-3,7%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	3 314 300	3 448 800	-134 500	-3,9%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

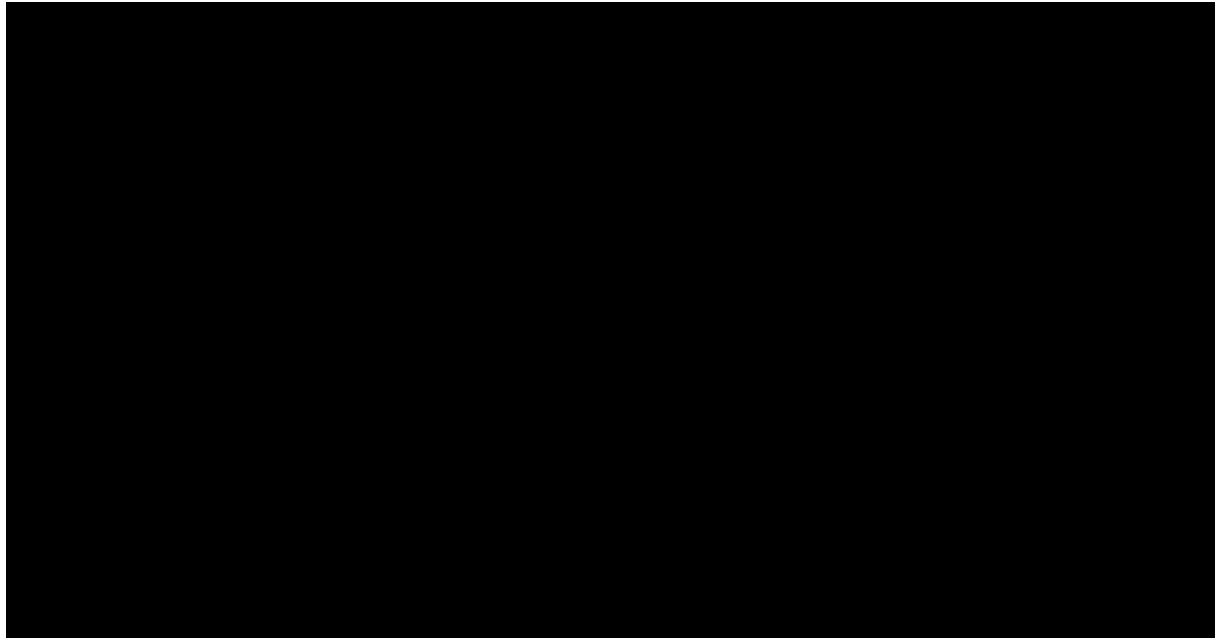
Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,48 mln zł** do **3,45 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **7,17-3,31 mln zł** rocznie.



Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się o, odpowiednio, **0,30 mln zł, 0,14 mln zł i 0,13 mln zł.** 



Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS, PPP+P.



2.1.11.4.1. Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie podstawowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) bez uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka (bez RSS).

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy bez RSS, PPP.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	<u>11 452 600</u>	<u>7 470 700</u>	<u>+3 981 900</u>	<u>+53,3%</u>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				
RAZEM	<u>5 970 800</u>	<u>3 878 600</u>	<u>+2 092 200</u>	<u>+53,9%</u>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	<u>5 291 800</u>	<u>3 446 000</u>	<u>+1 845 800</u>	<u>+53,6%</u>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

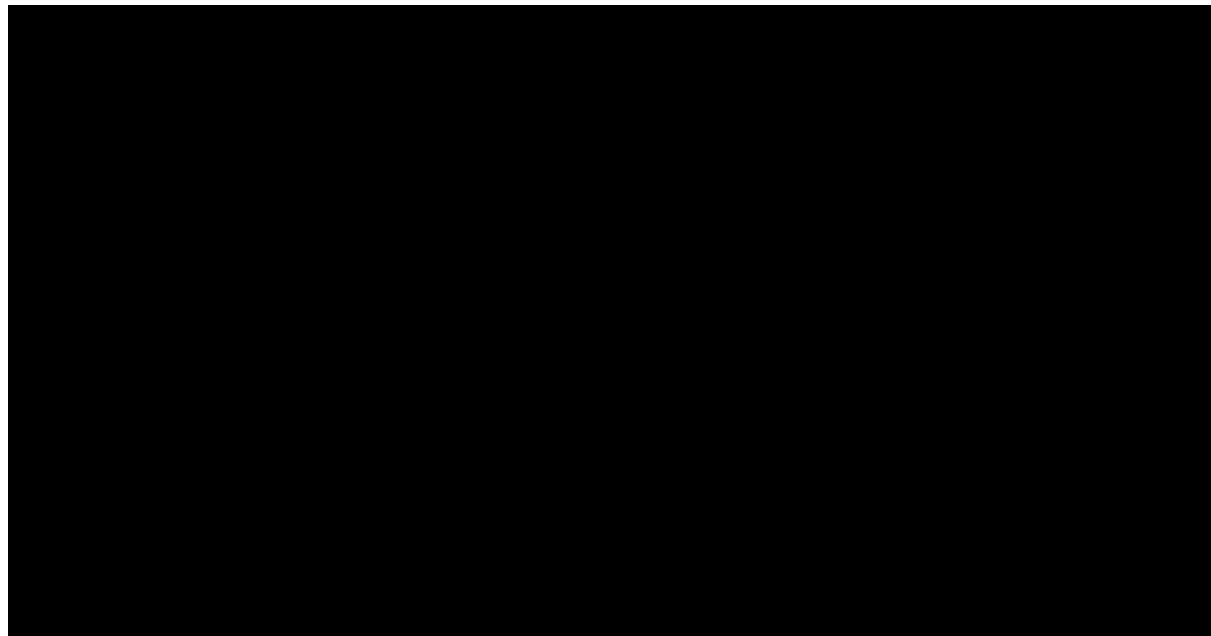
Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,47 mln zł** do **3,45 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **11,45-5,29 mln zł** rocznie.

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

łącznie wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, 3,98 mln zł, 2,09 mln zł i 1,85 mln zł. [REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS, PPP.



[REDACTED]

Prawdopodobne wydatki z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) bez uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka (bez RSS) zaprezentowano poniżej.

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy bez RSS, PPP+P.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	11 458 700	7 476 900	+3 981 800	+53,3%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2016				
RAZEM	5 974 000	3 881 900	+2 092 100	+53,9%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	5 294 700	3 448 800	+1 845 900	+53,5%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,48 mln zł** do **3,45 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **11,46-5,29 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

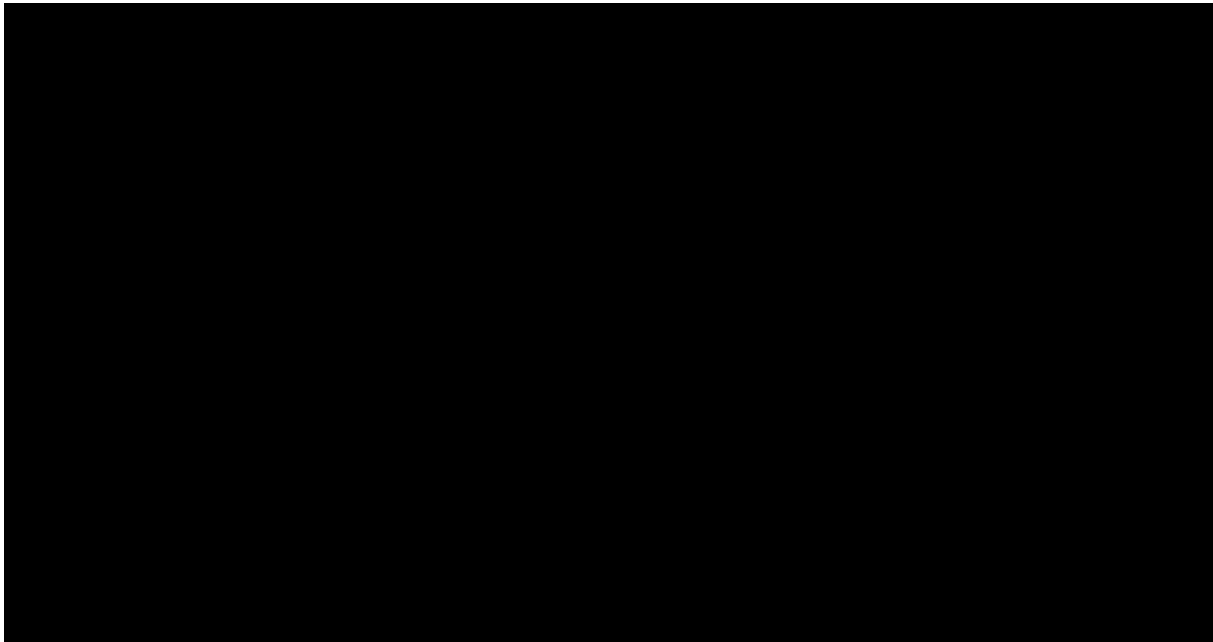
[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, **3,98 mln zł**, **2,09 mln zł** i **1,85 mln zł**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS, PPP+P.



2.1.11.5. Wariant minimalny

2.1.11.5.1. Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie minimalnym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka (z RSS).

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny z RSS, PPP.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	6 893 700	7 185 600	-291 900	-4,1%

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2016				
RAZEM	3 262 700	3 386 300	-123 600	-3,7%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	2 838 300	2 953 700	-115 400	-3,9%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,19 mln zł** do **2,95 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **6,89-2,84 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się o, odpowiednio, **0,29 mln zł**, **0,12 mln zł** i **0,12 mln zł**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny z RSS, PPP.



Prawdopodobne wydatki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka (z RSS) zaprezentowano poniżej.

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny z RSS, PPP+P.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	6 899 600	7 191 500	-291 900	-4,1%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				
RAZEM	3 265 600	3 389 200	-123 600	-3,6%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	<u>2 840 800</u>	<u>2 956 100</u>	<u>-115 300</u>	<u>-3,9%</u>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,19 mln zł** do **2,96 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **6,90-2,84 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

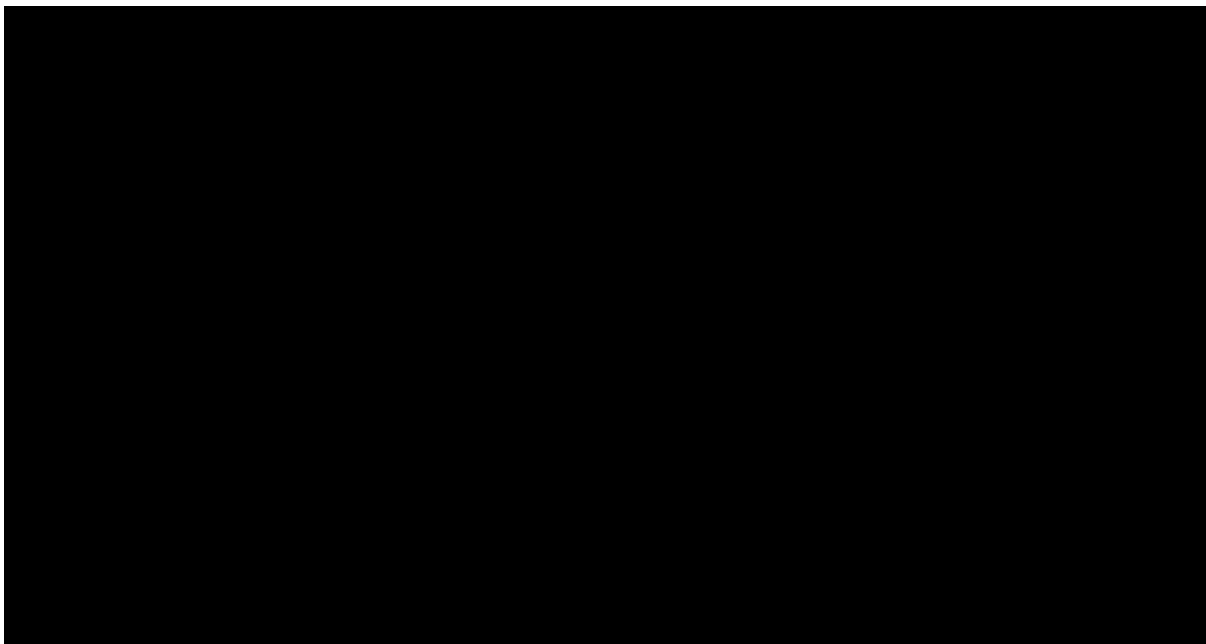
[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **0,29 mln zł**, **0,12 mln zł** i **0,12 mln zł**. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 15. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny z RSS, PPP+P.



2.1.11.5.2. Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie minimalnym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) bez uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka (bez RSS).

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny bez RSS, PPP.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	11 015 400	7 185 600	+3 829 800	+53,3%
Rok 2016				
RAZEM	5 214 800	3 386 300	+1 828 500	+54,0%

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	4 535 800	2 953 700	+1 582 100	+53,6%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,19 mln zł** do **2,95 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **11,02-4,54 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

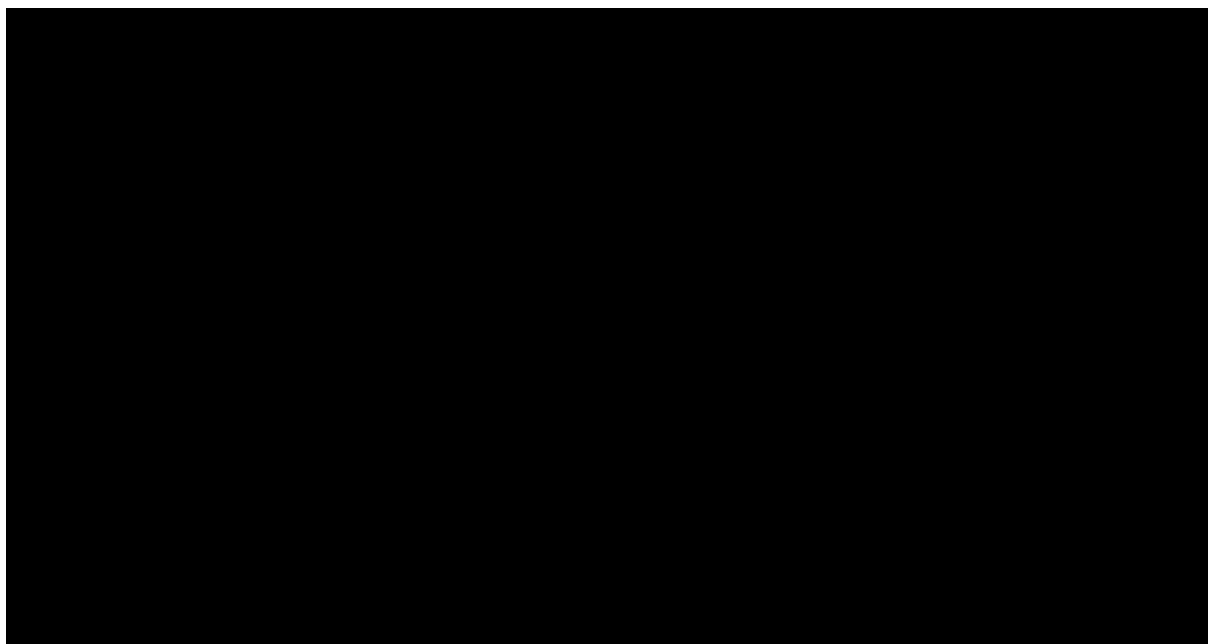
[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, **3,83 mln zł**, **1,83 mln zł** i **1,58 mln zł**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny bez RSS, PPP.



Prawdopodobne wydatki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) bez uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka (bez RSS) zaprezentowano poniżej.

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny bez RSS, PPP+P.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	11 021 400	7 191 500	+3 829 900	+53,3%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				
RAZEM	5 217 700	3 389 200	+1 828 500	+54,0%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2017				
RAZEM	4 538 300	2 956 100	+1 582 200	+53,5%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,19 mln zł** do **2,96 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **11,02-4,54 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, **3,83 mln zł**, **1,83 mln zł** i **1,58 mln zł**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny bez RSS, PPP+P.



2.1.11.6. Wariant maksymalny

2.1.11.6.1. Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie maksymalnym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka (z RSS).

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny z RSS, PPP.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	7 440 800	7 755 800	-315 000	-4,1%
Rok 2016				

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
RAZEM	4 208 900	4 370 900	-162 000	-3,7%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	3 784 500	3 938 200	-153 700	-3,9%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,76 mln zł** do **3,94 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **7,44-3,78 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **0,32 mln zł**, **0,16 mln zł** i **0,15 mln zł**. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 18. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny z RSS, PPP.



Prawdopodobne wydatki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka (z RSS) zaprezentowano poniżej.

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny z RSS, PPP+P.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	7 447 200	7 762 300	-315 100	-4,1%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				
RAZEM	4 212 500	4 374 600	-162 100	-3,7%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	<u>3 787 800</u>	<u>3 941 500</u>	<u>-153 700</u>	<u>-3,9%</u>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,76 mln zł** do **3,94 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **7,45-3,79 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

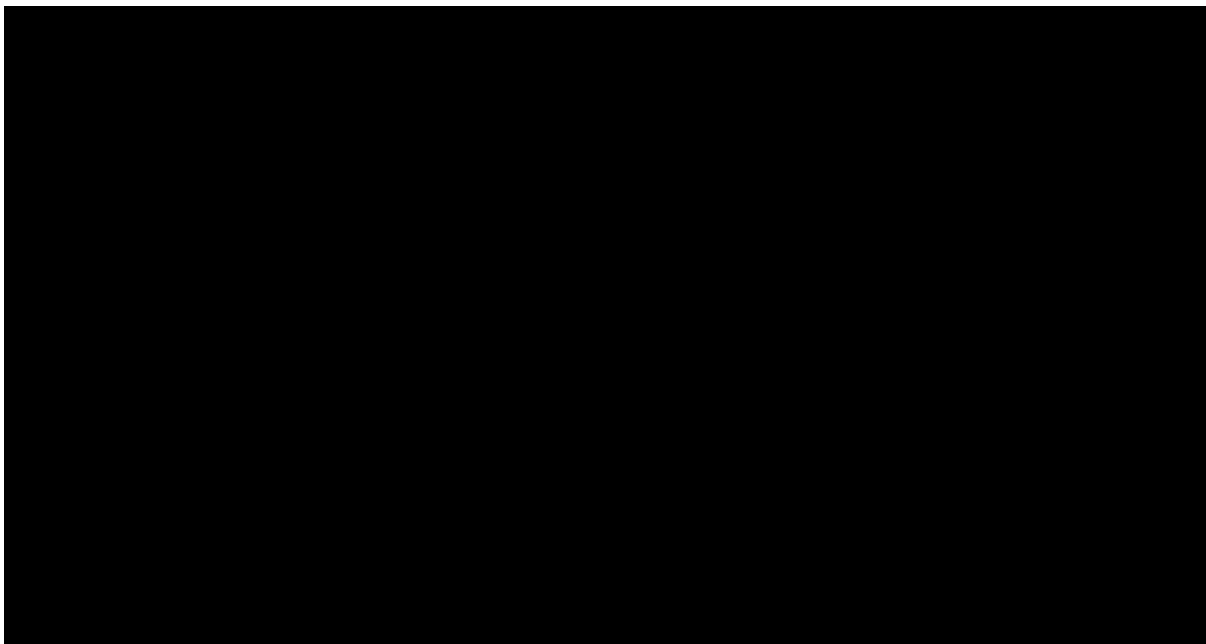
[REDACTED]

Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **0,32 mln zł**, **0,16 mln zł** i **0,15 mln zł**. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny z RSS, PPP+P.



2.1.11.6.2. Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie maksymalnym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) bez uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka (bez RSS).

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny bez RSS, PPP.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	11 889 700	7 755 800	+4 133 900	+53,3%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
RAZEM	6 726 800	4 370 900	+2 355 900	+53,9%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	6 047 800	3 938 200	+2 109 600	+53,6%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,76 mln zł** do **3,94 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **11,89-6,05 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, **4,13 mln zł**, **2,36 mln zł** i **2,11 mln zł**. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 20. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny bez RSS, PPP.



Prawdopodobne wydatki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) bez uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka (bez RSS) zaprezentowano poniżej.

Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny bez RSS, PPP+P.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	11 896 100	7 762 300	+4 133 800	+53,3%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2016				
RAZEM	6 730 400	4 374 600	+2 355 800	+53,9%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2017				
RAZEM	6 051 100	3 941 500	+2 109 600	+53,5%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenem, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,76 mln zł** do **3,94 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **11,90-6,05 mln zł** rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w latach 2015, 2016 i 2017, wzrosną o, odpowiednio, **4,13 mln zł**, **2,36 mln zł** i **2,11 mln zł**. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny bez RSS, PPP+P.



2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zmiana sposobu finansowania produktu Targretin z obecnego, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej na wnioskowany, obejmujący refundację w nowym programie lekowym leczenie chłoniaka skórnego T-komórkowego (CTCL): ICD-10: C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sézary’ego nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

2.3. Aspekty etyczne i społeczne

Brak jest dowodów, by finansowanie preparatu Targretin w nowym programie lekowym mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób.

Decyzja dotycząca zmiany zasad finansowania preparatu Targretin nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

Tabela 86. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Targretin w ramach programu lekowego.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

2.4. Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy było oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Targretin (beksaroten) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia”.

Chłoniaki skórne to wysoce heterogeniczny typ rozrostów układowych, wchodzący w skład większej grupy chorób określanej mianem chłoniaków nieziarnicznych (NHLs, z ang. *non-Hodgkin lymphomas*). Zalicza się do nich zarówno chłoniaki pierwotne (przy rozpoznaniu nie stwierdza się komórek chłoniakowych w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych), jak również wtórne nacieki nowotworowych komórek limfoidalnych w przebiegu np. białaczki limfocytarnej typu T czy chłoniaka anaplastycznego T-komórkowego. Pierwotne chłoniaki skórne (PCLs, z ang. *Primary Cutaneous Lymphomas*) są najczęstszym typem chłoniaków nieziarnicznych o lokalizacji pozawęzłowej. Stanowią one niejednorodną grupę nowotworów układu limfoidalnego, wśród których około 75% wywodzi się z limfocytów T (CTCLs, z ang. *Cutaneous T-Cell Lymphomas*), oraz których dominującą i pierwotną kliniczną lokalizacją jest skóra. Chłoniaki linii B (CBCLs, z ang. *Cutaneous B-Cell Lymphomas*) są o wiele mniej liczne i stanowią około 20-25% wszystkich PCLs. Pierwotne chłoniaki skórne charakteryzują się przebiegiem klinicznym i rokowaniami znacznie odbiegającymi od tych obserwowanych w chłoniakach układowych. Ich przebieg jest najczęściej przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego zdarza się rzadko. Wyraźnie widoczna jest bogata symptomatologia tej grupy nowotworów, często obserwuje się niejednoznaczny obraz histologiczny – wszystko to sprawia, że stanowią one duży problem diagnostyczny i terapeutyczny (*Batycka-Baran 2009, Biernat 2000, PLRG 2010*).

Precyzyjne określenie prawdopodobnych wydatków związanych z refundowaniem produktu Targretin (beksaroten), ponoszonych przez płatnika publicznego, było możliwe dzięki opracowaniu modelu pozwalającego oszacować przewidywane liczby pacjentoterapii w wyróżnionej populacji docelowej, w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywaną wielkością populacji docelowej i co za tym idzie przewidywaną liczbą rocznych pacjentoterapii.

Oszacowanie liczebności populacji włączonej do programu lekowego w kolejnych latach ustalono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych. Na potrzeby niniejszej analizy zostało przeprowadzone badanie ankietowe, które miało na celu zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzaniem refundacji preparatu Targretin (beksaroten) w ramach programu lekowego obejmującego chorych z zespołem Sézary'ego i chorych z ziarniniakiem grzybiastym. [REDACTED]

Obecnie produkt leczniczy Targretin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest refundowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Ponieważ stosowanie beksarotenu w opinii ekspertów klinicznych oraz Prezesa AOTM w populacji docelowej jest terapią na tyle skuteczną, że jej finansowanie ze środków publicznych jest zasadne, przyjęto, że w rozpatrywanym horyzoncie czasowym, lek Targretin będzie nadal refundowany w obecnej formie. Natomiast zgodnie z propozycją wnioskodawcy, w analizie przyjęto, że najlepszą formą finansowania beksarotenu byłby dedykowany program lekowy, co zostało uwzględnione w scenariuszu nowym. [REDACTED]

[REDACTED] wynikające częściowo z faktu, iż projekt proponowanego programu lekowego, w porównaniu z obecną praktyką kliniczną (wynikającą z zapisów ChPL) zakłada rozpoczęcie leczenia obniżoną dawką leku (14 dni), ale przede wszystkim generowane dzięki zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, mając na uwadze fakt, iż charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można wykluczyć, że przy dalszym finansowaniu beksarotenu w tej formie, byłoby możliwe jego stosowanie także w 1 linii leczenia CTCL. Natomiast wprowadzenie finansowania dla zawężenia populacji docelowej (w ramach programu lekowego) do chorych w stadium zaawansowania choroby

1 B i powyżej według klasyfikacji TNM nie spowoduje wzrostu wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przyszłości w porównaniu ze stanem obecnym.



Ograniczeniem niniejszej analizy jest konieczność oparcia jej założeń (m. in.: długości trwania terapii beksarotenem, odsetek chorych z redukcją dawki, leczenie towarzyszące) na wynikach jednego retrospektywnego badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*, którego autorzy wskazują, że należy mieć na uwadze, że dane z badań retrospektywnych należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, brak grup kontrolnych oraz brak randomizacji. Jednakże jednocześnie nie są dostępne wyniki długoterminowych, formalnych badań klinicznych z randomizacją, na podstawie których możliwe by było przyjęcie innych wiarygodnych założeń.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

3. Piśmiennictwo

- Abbott 2009** Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, Scarisbrick JJ. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Br J Dermatol 2009; 160(6):1299-1307.
- Aestimo 2014a** [redacted] Beksaroten (Targretin) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2014.
- Aestimo 2014b** [redacted] Beksaroten (Targretin) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2014.
- AOTM 186/2013** Rekomendacja nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Dostęp on-line: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/290/REK/RP_186_2013_beksaroten.pdf
 Data ostatniego dostępu: 19 wrzesień 2014 rok
- [redacted]
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM-DS-431-34/2013** Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013. Beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. AOTM- DS-431-34/2013, Warszawa, grudzień 2013 r. Dostęp on-line: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/290/RPT/DS_431_34_2013_beksaroten_ChN.pdf
 Data ostatniego dostępu: 19 wrzesień 2014 rok
- AOTM-OT-431-45/2013** Doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopa (C57.0), choroba Sézary'ego (C84.1). Raport Nr AOTM-OT-431-45/2013, Warszawa, 22 stycznia 2014 r. Dostęp on-line: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/300/RPT/300_RPT_1_OT-431-45_Caelyx_C49_C49.5_C57.0_C84.1_2014.01.31.pdf
 Data ostatniego dostępu: 19 wrzesień 2014 rok

- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A, Reich A, Jankowska-Konsur A, Maj J. Nowe trendy w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego. *Post Dermatol Alergol* 2009;XXVI(1):41-55.
- Biernat 2000** Biernat W, Janowska K. Rzadkie pierwotne chłoniaki skóry. *Onkol. Pol.* 2000;3(2):99-103.
- ChPL Targretin 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin.
 Dostęp on-line:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf
 Data ostatniego dostępu : 15 wrzesień 2014 rok
- Duvic 2001** Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous t-cell lymphoma: Multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2456-2471.
- Duvic 2001a** Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137(5):581-593
- Gałązka 2007** Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszewska O, Stachura J. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199–206
- Malone 2013** Malone D.C., Hines L., Parenti D., Grossberg H. A cost-effectiveness analysis of treatments for cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of Clinical Apheresis* 2013 28:2(94-95).
- Maryniak 2011** Maryniak RK, Janowska-Konsur A. Zasady diagnostyki histoklinicznej i immunohistochemicznej chłoniaków pierwotnie skórnych. *Pol J Pathol* 2011;1 (Supplement 1):1-22.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
- NFZ 28/2012** Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

- NFZ 57/2014** Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- PLRG 2010** Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, Meder J, Zaucha JM, Walewski J – w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG).Przeł Dermatol 2010;97:225-242.
- PPL Targretin 2014** Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C 84.1 – choroba Sezary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia. Projekt programu lekowego.
- PUO 2013** Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2013 r. Tom II, str. 948-967, Gdańsk 2013
- Quéreux 2013** Quereux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knol AC, Dreno B. Bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: third retrospective study of long-term cohort and review of the literature. Expert Opin Pharmacother 2013; 14(13):1711-1721.
- Querfeld 2004** Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Fung BB, Posten W, Kuzel TM. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1):25-32
- Raport PGBCh 2007** Lymphonix 1. Raport Polskiej Grupy badawczej Chłoniaków za okres 01.01.2007-30.06.2007. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.plrg.pl/index.php/rejestr-patologiczny-chloniakow1/48-lymphonix-1> (data dostępu: 25 sierpień 2014)
- Robak 2014** Robak T, Warzocha K, Meder J, Dmoszyńska A, Jędrzejczak WW. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2014 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna praktyczna, str: 1686-1707, Kraków 2014
- Sokolowska-Wojdylo 2014** Sokolowska-Wojdylo M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W. Polish lymphoma research group experience with bexarotene in the treatment of cutaneous t-cell lymphoma. Am J Ther 2014.
- Sokolowska-Wojdylo 2013** Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Tom II. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Gdańsk 2013.
- Studziński 2013** Studziński M, Chemilowska E, Krause A. Environmental risk factors for cutaneous T-cell lymphomas. Hematological Oncology 2013 31 Suppl. 1(213)

***Szumera-Ciećkiewicz
2014***

Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(6):3280-3286.

Ustawa 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696

4. Załączniki

Załączniki

Rozdział

IV

4.1. Leczenie chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia.(PPL Targretin 2014)

Tabela 87. Program lekowy: leczenie chłoniaka skórny t-komórkowy.

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego			Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
	Schemat dawkowania leków w programie			
<p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <p>Do leczenia beksarotenem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza dla zespołu Sézary’ego (w oparciu o cytometrię) lub ziarniniaka grzybiastego (diagnoza kliniczna poparta albo badaniem PCR albo badaniem wycinka skóry). Stadium zaawansowania choroby 1 B i powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórny z komórek T. Progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN). Leczenie powinno być prowadzone minimum 3 miesiące, a progresja potwierdzona w ciągu minimum dwóch kolejnych badań lekarskich mimo stosowania leczenia I linii . Nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem. Nieakceptowalna toksyczność leczenia metotreksatem (MTX) i interferonem (IFN) w pierwszej linii (G4 i G3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów po odstawieniu leku i następowym zmniejszeniu dawki) Wiek \geq 18 lat. Prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kost- 	<p>Leczenie beksarotenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL przy znacznej współpracy placówek onkologicznych, dermatologicznych i hematologicznych z uwagi na interdyscyplinarny charakter przebiegu choroby. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i powinno być rozpoczęte od dawki 150 mg/m²pc./dobę i prowadzone przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m²pc./dobę.</p> <p>Obliczanie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała wykonuje się następująco:</p>			<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>Badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia + płytki krwi kreatynina glukoza we krwi ASPAT, ALAT, bilirubina albuminy TSH oraz fT4 lipidogram (triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL) Test ciążowy (kobiety w wieku rozrodczym) <p>Badania obrazowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> RTG płuc USG jamy brzusznej EKG <p>Inne:</p> <ol style="list-style-type: none"> Określenie TNMB i SWAT
	Dawka 300 mg/m ² /dobę			
	Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)	Ilość kapsułek Targretin	
	0,88-1,12	300	4	

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego		
	Schemat dawkowania leków w programie		Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
nego.			
2. Kryteria wyłączenia z programu:	1,13-1,37	375	5
1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie.	1,38-1,62	450	6
2. Wystąpienie objawów toksyczności w 3 lub 4 stopniu, w przypadku gdy nie dochodzi do poprawy stanu zdrowia. Brak cofania objawów toksycznych w 3 i 4 stopnia.	1,63-1,87	525	7
3. Progresja choroby w trakcie leczenia – wymagane potwierdzenie dwiema kolejnymi wizytami.	1,88-2,12	600	8
4. Pojawienie się nowych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do kontynuacji chemioterapii.	2,13-2,37	675	9
5. Ciąża, karmienie piersią lub niewłaściwa antykoncepcja.	2,38-2,62	750	10

2. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie ma charakter ciągły.

Leczenie beksarotenem trwa do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stopień 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych).

W przypadku toksyczności w stopniu 1 lub 2 dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m²pc./dobę lub 100 mg/m²pc./dobę.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności w stopniu 3 lub 4 leczenie należy przerwać do ustąpienia objawów. Do terapii można powrócić w zmniejszonej dawce rozpoczynając od dawki 150 mg/m² pc./dobę. W przypadku objawów toksycznych 4 stopnia, stanowiących zagrożenie życia, od leczenia należy odstąpić.

1. Monitorowanie leczenia:

Badania przeprowadzane 2 razy w ciągu pierwszych 30 dni terapii oraz 1 raz w miesiącu w kolejnych miesiącach w trakcie leczenia (przy wydawaniu leku).

Badania laboratoryjne:

1. morfologia + płytki krwi,
2. kreatynina,
3. glukoza we krwi,
4. ASPAT, ALAT, bilirubina,
5. albuminy,
6. TSH oraz fT4,
7. lipidogram (triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL).

Badania obrazowe:

1. wykonanie badań kontrolnych obrazowych

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w zależności od potrzeb klinicznych.
		<p>Inne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jeden raz na dwa miesiące wypełnienie skali SWAT

4.2. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. Spis tabel

Tabela 1. Odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję kliniczną lub remisję częściową; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	26
Tabela 2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	27
Tabela 3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	27
Tabela 4. Choroba stabilna; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	28
Tabela 5. Kontrola choroby; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	28
Tabela 6. Nawrót choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a i Quéreux 2013.	29
Tabela 7. Progresja choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	29
Tabela 8. Przeżycie wolne od zdarzenia; badania Abbott 2009 i Querfeld 2004.	30
Tabela 9. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0; C84.1; C84.5, C85.7.	31
Tabela 10. Średni czas trwania terapii w poszczególnych leczonych grupach (na podstawie Sokołowska-Wojdyło 2014).	37
Tabela 11. Obniżenie dawki Targretin (ChPL Targretin 2014, PPL Targretin 2014).	37
Tabela 12. Odsetek chorych z redukcją dawki beksarotenu (na podstawie Sokołowska-Wojdyło 2014).	37
Tabela 13. Dawka początkowa (300 mg/m ² /dobę) zgodna z polem powierzchni ciała –Targretin 75 mg (ChPL Targretin 2014).	38
Tabela 14. Całkowita dawka beksarotenu – scenariusz aktualny.	39
Tabela 15. Dzienna ilość kapsułek Targretin – scenariusz nowy.	40
Tabela 16. Całkowita dawka beksarotenu – scenariusz nowy.	40
Tabela 17. Aktualny sposób finansowania Targretin (beksaroten).	42
Tabela 18. Koszty leku w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).	42
Tabela 19. Proponowany sposób finansowania Targretin (beksaroten).	43
Tabela 20. Koszty leku w scenariuszu nowym (PPP/PPP+P).	43
Tabela 21. Podanie leku oraz monitorowanie leczenia – liczba wizyt (scenariusz aktualny, scenariusz nowy).	44

Tabela 22. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w celu wydania leku i monitorowania terapii w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej (NFZ 28/2012) – scenariusz aktualny.	45
Tabela 23. Koszty podania leku w scenariuszu aktualnym.....	45
Tabela 24. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w celu wydania leku i monitorowania terapii wywnioskowanym programie leczenia (NFZ 57/2014) – scenariusz nowy.....	46
Tabela 25. Koszty podania leku w scenariuszu nowym.....	46
Tabela 26. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 57/2014).....	47
Tabela 27. Koszty ryczałtu diagnostycznego w scenariuszu nowym i w scenariuszu aktualnym.....	47
Tabela 28. Koszty preparatów stosowanych w leczeniu towarzyszącym związanym z działaniami niepożądanymi (scenariusz aktualny, scenariusz nowy) (MZ 22/08/2014).	48
Tabela 29. Całkowity koszt poszczególnych terapii w leczeniu działań niepożądanych (scenariusz aktualny, scenariusz nowy).	49
Tabela 30. Chorzy przyjmujący leczenie towarzyszące związane z działaniami niepożądanymi (Sokołowska-Wojdyło 2014).....	49
Tabela 31. Całkowity koszt terapii towarzyszącej związanej z leczeniem działań niepożądanych (scenariusz aktualny, scenariusz nowy).....	50
Tabela 32. Podsumowanie kosztów terapii beksarotenem w scenariuszu nowym oraz w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).....	50
Tabela 33. Zestawienie danych o długości terapii beksarotenem oraz dawkowaniu z badań klinicznych z założeniami przyjętymi w analizę podstawowej.....	52
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Targretin® (beksaroten) – Pubmed.	55
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Targretin® (beksaroten) – Embase.....	56
Tabela 36. Przegląd badań ekonomicznych dla produktów leczniczych Targretin® w populacji chorych z chłoniakiem skórny T-komórkowym – charakterystyka badania Malone 2013.....	57
Tabela 37. Łączne koszty w porównywanych scenariuszach (PPP/PPP+P)	59
Tabela 38. Efekty zdrowotne generowane przez zastosowanie beksarotenu.	60
Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	61
Tabela 40. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.	62
Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P, z RSS) – populacja chorych z MF i SS. .	67
Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P, bez RSS) – populacja chorych z MF i SS.	68
Tabela 43. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.	70

Tabela 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP+P, z RSS).	72
Tabela 45. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP, z RSS).	73
Tabela 46. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP+P, bez RSS).	75
Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja z MF i SS (PPP, bez RSS).	76
Tabela 48. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0; C84.1; C84.5, C85.7.....	84
Tabela 49. Zapadalność na chłoniaka skórnego T-komórkowego w Polsce.....	88
Tabela 50. Udział ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary’ego wśród CTCL.	88
Tabela 51. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych – obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T (AOTM-OT-431-16/2014).	89
Tabela 52. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B wg WHO 2008 (Sokołowska-Wojdyło 2013, Robak 2014).	90
Tabela 53. Zachorowalność na MF i SS w Polsce w 2006 roku wg rejestru PGBCh (Gałązka 2007).....	92
Tabela 54. Zachorowalność na MF i SS w Polsce za okres 1.01-30.06. 2007 roku wg rejestru PGBCh (Raport PGBCh 2007).....	93
Tabela 55. Zachorowalność na MF i SS w Polsce w latach 2007-2012 wg Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych (Szumera-Ciećkiewicz 2014).....	93
Tabela 56. Liczebność populacji włączanej do programu lekowego.	95
Tabela 57. Liczba wniosków o chemioterapię niestandardową z udziałem beksarotenu w okresie styczeń-początek września 2014 rok (dane od podmiotu zamawiającego, AOTM-DS-431-34/2013). 97	
.....	98
.....	99
Tabela 60. Udział C84.0 oraz C84.1 wśród C84 według klasyfikacji ICD-10 (w 2006 roku).	101
Tabela 61. Zapadalność na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary’ego w Polsce.	101
.....	102
.....	102
.....	102

.....	103
Tabela 66. Chorobowość chłoniaka skórny T-komórkowy (AOTM-DS-431-34/2013).	104
Tabela 67. Chorobowość MF i SS w Polsce (Sokołowska-Wojdyło 2013).	104
Tabela 68. Chorobowość MF i SS wśród dorosłych chorych w Polsce (na podstawie danych KRN)...	104
Tabela 69. Maksymalna liczba chorych z MF i SS kwalifikujących się do terapii beksarotenem (oszacowanie 2).....	105
Tabela 70. Liczba wniosków o chemioterapię niestandardową z udziałem beksarotenu w latach 2012-2014 (dane od podmiotu zamawiającego, AOTM-DS-431-34/2013).	107
Tabela 71. Podsumowanie kosztów terapii beksarotenem w scenariuszu nowym oraz w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).....	110
Tabela 72. Zestawienie wartości parametrów analizy wpływu na budżet.....	113
Tabela 73. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.	115
Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy z RSS, PPP.	118
Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy z RSS, PPP+P.	120
Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy bez RSS, PPP.	121
Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant podstawowy bez RSS, PPP+P.	123
Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny z RSS, PPP.	125
Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny z RSS, PPP+P.	127
Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny bez RSS, PPP.	129
Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant minimalny bez RSS, PPP+P.	131
Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny z RSS, PPP.	133
Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny z RSS, PPP+P.	135
Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny bez RSS, PPP.	137

Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary’ego – wariant maksymalny bez RSS, PPP+P..... 139

Tabela 86. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Targretin w ramach programu lekowego. 142

Tabela 87. Program lekowy: leczenie chłoniaka skórny t-komórkowego..... 153

4.4. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych..... 57

Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP+P/PPP, z RSS) – populacja chorych z MF i SS... 68

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP+P/PPP, bez RSS) – populacja chorych z MF i SS.
 69

Wykres 4. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP+P, z RSS)..... 73

Wykres 5. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP, z RSS)..... 74

Wykres 6. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP+P, bez RSS)..... 76

Wykres 7. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja z MF i SS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP, bez RSS)..... 77

Wykres 8. Liczba rocznie rejestrowanych przez KRN przypadków obwodowego i skórny chłoniak z komórek T (ICD 10: C84) w latach 1999-2011. 91

Wykres 9. Aktualna i prognozowana zapadalność na „Obwodowe i skórny chłoniaki T-komórkowe” w Polsce (wg danych KRN). 100

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS, PPP. 119

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS, PPP+P.
 121

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS, PPP.
 123

Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS, PPP+P..... 125

Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny z RSS, PPP..... 127

Wykres 15. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny z RSS, PPP+P. 129

Wykres 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny bez RSS, PPP. 131

Wykres 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny bez RSS, PPP+P.
 133

Wykres 18. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny z RSS, PPP.. 135

Wykres 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny z RSS, PPP+P.	137
Wykres 20. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny bez RSS, PPP.	139
Wykres 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny bez RSS, PPP+P.....	141