

Tebentafusp (Kimmtrak[®])
w leczeniu dorosłych chorych
z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym
czerniakiem błony naczyniowej oka

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	10
3 Metodyka	12
3.1 Populacja	12
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	13
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	16
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	18
3.2 Perspektywa	19
3.3 Horyzont czasowy	19
3.4 Scenariusze porównywane	20
3.5 Analizowane koszty	21
3.5.1 Koszty nabycia i podania leków.....	21
3.5.1.1 Dawkowanie i czas leczenia	21
3.5.1.2 Koszty nabycia leków.....	23
3.5.1.3 Koszty podania leków	24
3.5.2 Koszty testu HLA.....	26
3.5.3 Koszty kolejnych terapii	27
3.5.4 Koszty monitorowania	28
3.5.5 Koszty opieki końca życia	29
3.5.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	29
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów	34
3.7 Dyskontowanie	35
3.8 Analiza wrażliwości	35
3.9 Walidacja modelu	37
4 Wyniki analizy	38
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	38
4.2 Analiza z RSS	39
4.2.1 Scenariusz podstawowy.....	39
4.2.2 Scenariusz minimalny	42
4.2.3 Scenariusz maksymalny	45
4.2.4 Analiza wrażliwości	48

4.3	Analiza bez RSS	50
4.3.1	Scenariusz podstawowy	50
4.3.2	Scenariusz minimalny	53
4.3.3	Scenariusz maksymalny	55
4.3.4	Analiza wrażliwości	58
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	61
6	Aspekty etyczne i społeczne	62
7	Ograniczenia i dyskusja	63
8	Podsumowanie i wnioski końcowe	67
9	Aneks	71
9.1	Badanie ankietowe	71
9.2	Aspekty etyczne	77
9.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	79
10	Spis rysunków.....	81
11	Spis tabel	82
12	Piśmiennictwo	84

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	scenariusz podstawowy (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
IC	wybór badacza (ang. <i>investigator choice</i>), tj. ramię kontrolne w badaniu IMCgp100-202
HLA	ludzki antygen leukocytarny
MAX	scenariusz maksymalny
MIN	scenariusz minimalny
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
RSA	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing agreement</i>)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TEB	tebentafusp
UM	czerniak błony naczyniowej oka (ang. <i>uveal melanoma</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach programu lekowego.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

W tym celu stworzono kalkulator w programie MS Excel. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęto z badania IMCgp100-202 i uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej (koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet), dane z badania IMCgp100-202, zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT, danych NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ, Umowy NFZ, Statystyki JGP), Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Kimmtrak® zawierającego 100 µg tebentafuspu wynosi 48 679,92 PLN/opak. w wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka i [REDAKTOWANE] w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie chemioterapii – przyjęto upraszczająco stosowanie dakarbazyny w monoterapii [REDAKTOWANE] – założenie konserwatywne) oraz scenariusza nowego (stosowanie tebentafuspu u części chorych, a u pozostałych chemioterapii, tj. analogicznie jak w scenariuszu istniejącym dakarbazyny w monoterapii).

Liczebność populacji docelowej oraz chorych leczonych tebentafusem przyjęto w wariantcie podstawowym w oparciu o raport AOTMiT dla tebentafuspu a w wariantcie uzupełniającym w

oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku.

W wariantcie podstawowym liczebność populacji docelowej oszacowano na 180 chorych, z czego tebentafusem w scenariuszu nowym będzie leczonych 75 (70-80) chorych. W wariantcie uzupełniającym liczebność populacji docelowej oszacowano na ■ chorych, z czego tebentafusem w scenariuszu nowym będzie leczonych ■ chorych.

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

Wyniki dla analizy z RSS (wariant podstawowy)

■
■
■
■
■

■
■
■
■
■

■
■
■
■
■

- W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi. Największy wpływ na wyniki miała zmiana rozliczania za TEB na płaćenie jedynie za zużyte mg (zmniejszenie wyników o ok. 1/3). Wariant uzupełniający związany był ze zmniejszeniem wyników o ok. ■ w porównaniu z wariantem podstawowym populacyjnym. Poza zmianą sposobu rozliczania TEB i zmianą liczebności chorych największy wpływ na wyniki miała zmiana współczynnika zgodności (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem dla tebentafuspu (zmniejszenie wyników o ok. 5% i 8% odpowiednio dla współczynnika 95% i 92%). Mały wpływ na wyniki miały również skróćenie czasu leczenia TEB do 5,6 mies. i zmiana sposobu podawania tebentafuspu (zmniejszenie wyników o <5%). Pozostałe scenariusze mają znikomy wpływ na wyniki analizy (<1%).

Wnioski

Finansowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od

przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania tebentafuspu wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i nowego programu lekowego.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

Finansowania ze środków publicznych tebentafuspu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o obiecującej skuteczności, dedykowanej leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanego leczenia, poza tebentafuspem, dla tak specyficznie zawężonej populacji chorych. Stosowanie **tebentafuspu** w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **zalecane jest z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** przez różne towarzystwa kliniczne (w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone) – kategoria IA wg NCCN 2026 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024, co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością.

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.

Tebentafusp otrzymał status przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierocego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma; TEB) w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach programu lekowego.

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez tebentafusp finansowania ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie, oraz w związku z praktyką kliniczną w Polsce, przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane bywają leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry). Wybór komparatorów, zdefiniowany jako „koszyk terapii”

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji tebentafuspu w UM oraz scenariusza nowego zakładającego refundację tebentafuspu w UM w ramach programu lekowego.

Strukturę scenariusza istniejącego i nowego określono na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 3.4 i 9.1).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo)
Interwencja (I)	Tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii
Komparator	Chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry)
Perspektywa	Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego - finansowanie chemioterapii (w oparciu o badanie ankietowe)
Scenariusz nowy	finansowanie tebentafuspu w ramach programu lekowego u części chorych, u pozostałych finansowanie chemioterapii (w oparciu o badanie ankietowe)
Wyniki (O)	- bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją chemioterapii w ramach scenariusza istniejącego oraz tebentafuspu i chemioterapii w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym - wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych - aspekty etyczne i społeczne

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w grupie limitowej „1304.0, Tebentafusp” w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

W takim przypadku wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie (a właściwie przywrócenie) programu lekowego (Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka), w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

W przypadku zakończenia refundacji tebentafuspu nie byłby on refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do tebentafuspu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do tebentafuspu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**

Tebentafusp jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora złożonego z immuno- i chemioterapii – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, takiej jak poprzednio („1304.0, Tebentafusp”).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie tebentafuspu do odrębnej grupy limitowej (takiej jak poprzednio) w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności: bezpłatnie (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, tebentafusp kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie).

Ceny tebentafuspu (Kimmtrak®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mikrogramów/0,5 mL, 1 fiolka, patrz tabela poniżej) przyjęto, zgodnie z danymi Wnioskodawcy, jak w obecnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, tj. cena zbytu netto: 43 074,00 PLN/fiolkę, urzędową cenę zbytu 46 519,92 PLN/fiolkę i cenę hurtową brutto 48 679,92 PLN/fiolkę (Obwieszczenie MZ).

Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Kimmtrak® (bez RSS).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Kimmtrak 100 µg	43 074,00	46 519,92	48 679,92	48 679,92	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 2000 PLN.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) Wnioskodawca zobowiązuje się [REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tab. 3. Proponowana cena preparatu Kimmtrak® z RSS.

Zawartość opakowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Kimmtrak 100 µg	[REDACTED]	[REDACTED]

CHB - cena hurtowa brutto.

3 Metodyka

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3)
- 4) oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tebentafusp jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (Kimmtrak ChPL).

Wskazanie to dotyczy zarówno chorych wcześniej nieleczonych w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej (na podstawie wyników badania IMCgp100-202; wskazanie wnioskowane w ramach niniejszej analizy - oszacowanie populacji patrz rozdz. 3.1.2 przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku, patrz rozdz. 9.1; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie) oraz wcześniej leczonych (na podstawie wyników badania IMCgp100-102).

Do oszacowania populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. obejmujących chorych wcześniej leczonych i nieleczonych) wykorzystano zmodyfikowane oszacowania populacji z rozdz. 3.1.2 – patrz tabela poniżej. Mianowicie przyjęto oszacowania jak w rozdz. 3.1.2, ale bez zawężenia o ostatnie przejście (czyli do chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii) – patrz tabela poniżej. Przyjęto, analogicznie jak w przypadku populacji docelowej, średnią z dwóch wariantów oszacowań – dla jednego punkt wyjścia stanowiła zachorowalność a dla drugiego umieralność.

Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano na  **rocznie** (tj. obecnie oraz w I i II roku analizy).

Pominięto w tym przypadku szacunki AOTMiT, w którym przejścia nie są do końca jasne.

Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (badanie ankietowe).

Parametr	Wartość*
WARIANT A	
Liczba zgonów rocznie z powodu nowotworów złośliwych oka (zgony - ICD-10 C69)	110
Odsetek zgonów z powodu UM (czerniak błony naczyniowej oka)	
Liczba zgonów rocznie z powodu UM	
Odsetek chorych z 1-rocznym przeżyciem z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	
Liczba nowych przypadków nieresekcyjnego lub przerzutowego UM (dorośli chorzy) rocznie (dorośli chorzy)	
Odsetek chorych z HLA-A*02:01 dodatnim UM	
Liczba dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM	
WARIANT B	
Liczba chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka, tj. naczyńówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki - nowe zachorowania rocznie (C69.4)	
Odsetek dorosłych chorych wśród chorych na UM	
Liczba dorosłych chorych z UM	
Odsetek chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	
Odsetek chorych, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	

* wartości średnie (i zaokrąglone) podane przez ekspertów; w przypadku rozbieżności pomiędzy liczbą chorych a odsetkami w ankietach przyjmowano wartości chorych z ankiety a odsetki obliczano wstecznie w oparciu o podane wartości.

3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo).

W związku z dostępnością raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącego tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (AOTMiT Kimmtrak), liczebność populacji docelowej (i chorych rzeczywiście leczonych tebentafusem, patrz rozdz. 3.1.4) w kolejnych latach funkcjonowania programu lekowego oszacowaną w tym raporcie (wartości średnie), przyjęto jako oszacowanie podstawowe.

W raporcie tym, w celu oszacowania populacji docelowej, wykonano ekstrapolację danych dotyczących zachorowań zawartych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów dla wskazania C69 (Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka) – patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Oszacowanie wielkości populacji osób dla wskazania ICD-10: C69, na podstawie KRN według opracowania własnego AOTMiT (AOTMiT Kimmtrak).

Populacja	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Średnia wartość	625	671	717	765	814	865
Przedział zachorowań*	563-688	604-738	646-789	689-842	733-896	778-951

* Jako przedział przyjęto arbitralne $\pm 10\%$.

Następnie, na podstawie informacji zawartych w raporcie Europejskiej Agencji Leków dla tebentafuspu (EMA report), w raporcie AOTMiT założono, że:

- Wśród wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór oka (ICD-10: C69) ~85% pacjentów choruje na czerniaka błony naczyniowej oka;
- U ~50% populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka, zdiagnozowano przerzuty;
- U ~50% populacji występuje antygen leukocytarny - A*02:01 (HLA-A*02:01) (AOTMiT Kimmtrak).

W związku z brakiem danych, nie uwzględniono odsetka pacjentów z nieresekcyjnym miejscowym czerniakiem błony naczyniowej oka, co może wpływać na przeszacowanie populacji (AOTMiT Kimmtrak).

W oparciu o powyższe dane oszacowano liczbę osób kwalifikujących się do leczenia tebentafuspem w latach 2024 i 2025 na 180 (160 - 200) chorych (AOTMiT Kimmtrak).

Oszacowane wartości zostały uznane za przeszacowane przez analityków oceniających raport w związku z przyjęciem dużego, niekoniecznie odpowiadającego Polsce, odsetka chorych posiadających LA-A*02:01 (AOTMiT Kimmtrak).

Obecny wniosek dotyczyć będzie już okresu stabilnego. W związku z powyższym, w oparciu o powyższe wartości w niniejszym raporcie **do analizy podstawowej** przyjęto **liczebność populacji docelowej na 180 chorych**.

Szacowania te mogą być obarczone błędem, ze względu na przyjętą dużą liczbę założeń. Ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej (AOTMiT Kimmtrak).

W związku z powyższym przedstawiono wariant analizy oparty na alternatywnych oszacowaniach (tzw. analiza uzupełniająca) – szczegółowy opis poniżej.

Populacja docelowa wskazana we wniosku została określona w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku jako średnia z dwóch wariantów oszacowań – dla jednego punkt wyjścia stanowiła zachorowalność a dla drugiego umieralność. Wspomniane badanie ankietowe (patrz rozdz. 9.1) przeprowadzono w ramach przygotowywania raportu złożonego do AOTMiT w 2024 r. w następstwie wpisania tebentafuspu na listę technologii innowacyjnych (TLI 2023) – **Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Kontekst kliniczny. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 29 marca 2024 r.**

Próba szacowania populacji bez pomocy ekspertów, wyłącznie w oparciu o dostępne dane literaturowe/epidemiologiczne, nie była możliwa do przeprowadzenia. Wiadomo, że u około 50% pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 (NICE final scope). Jednakże po pierwsze dane na temat zachorowalności i umieralności dostępne na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczą kodu ICD-10 C69, tj. nowotworów złośliwych oka (KRN raporty), podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczy dwóch podkodów C69 – czerniaka naczyńówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4). Według danych epidemiologicznych z innych krajów ok. 80% zachorowań w ramach ICD-10 C69 stanowią C69.3 i C69.4 łącznie (NICE final scope, Singh 2011; nie wiadomo jednak, czy taki sam jest udział zgonów z powodu C69.3 i C69.4 w ramach C69). Dla próby szacowania populacji od umieralności wiadomo, że w przypadku choroby przerzutowej 1-roczone przeżycie wynosi ok. 50% (NICE final scope). Nie odnaleziono jednak innych potrzebnych danych pozwalających na dojście do wielkości populacji docelowej w obu przypadkach. Kroki szacowania populacji w oparciu o badanie ankietowe przedstawiono w poniższej tabeli. Wielkość populacji docelowej, tj. liczbę dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii, oszacowano na ■ rocznie (tj. obecnie oraz w I i II roku analizy).

Należy zauważyć, że przyjęte w szacunkach wartości odsetków chorych z HLA-A*02:01 dodatnim są podobne jak w populacji poddanej badaniu przesiewowemu w randomizowanym badaniu klinicznym IMCgp100-202 (na 1072 chorych poddanych ocenie HLA-A*02:01 u 521 nie występował ludzki antygen leukocytarny HLA-A*02:01, u 442 występował, a 109 pacjentów nie poddało się ostatecznie badaniu; Hassel 2023).

Kroki szacowania populacji w oparciu o badanie ankietowe przedstawiono w poniższej tabeli. Wielkość populacji docelowej, tj. liczbę dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii, oszacowano na ■ rocznie (tj. obecnie oraz w I i II roku analizy; średnia z wariantów A i B).

Tab. 6. Liczebność populacji docelowej (badanie ankietowe).

Parametr	Wartość*
WARIANT A	
Liczba zgonów rocznie z powodu nowotworów złośliwych oka (zgony - ICD-10 C69)	110
Odsetek zgonów z powodu UM (czerniak błony naczyniowej oka)	■
Liczba zgonów rocznie z powodu UM	■
Odsetek chorych z 1-rocznym przeżyciem z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	■
Liczba nowych przypadków nieresekcyjnego lub przerzutowego UM (dorośli chorzy) rocznie	■
Odsetek chorych z HLA-A*02:01 dodatnim UM	■
Liczba dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii	■
WARIANT B	

Parametr	Wartość*
Liczba chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka, tj. naczyńówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki - nowe zachorowania rocznie (C69.4)	■
Odsetek dorosłych chorych wśród chorych na UM	■
Liczba dorosłych chorych z UM	■
Odsetek chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	■
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	■
Odsetek chorych, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	■
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii	■
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	■

* wartości średnie (i zaokrąglone) podane przez ekspertów; w przypadku rozbieżności pomiędzy liczbą chorych a odsetkami w ankietach przyjmowano wartości chorych z ankiety a odsetki obliczano wstecznie w oparciu o podane wartości.

3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi NFZ na temat refundowanego od lipca 2024 r. tebentafuspu, tebentafusp w 2024 r. otrzymało 19 pacjentów (zrefundowano w tym okresie 77 fiolek; Uchwały Rady NFZ).

Zgodnie z protokołami z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka w okresie od 01.07.2024 do 10.12.2024 do Zespołu Koordynującego wpłynęło 19 wniosków w sprawie kwalifikacji pacjentów do terapii tebentafuspem w ramach programu lekowego (wszystkie pozytywnie zaopiniowane - posiedzenie z dn. 10.12.2024) a w okresie od 11.12.2024 do 11.03.2025 - 20 wniosków (z czego pozytywnie zaopiniowano 19 a jeden pozostał do rozpatrzenia - posiedzenie z dn. 10.12.2024) (Protokoły NFZ). Z kolei zgodnie z Uchwałami Rady NFZ w I połowie 2025 roku tebentafusp otrzymało 47 chorych (Uchwały Rady NFZ).

Ponadto dostępne są opublikowane dane z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence/ real-world data*, RWE/ RWD) na ten temat.

W programie wczesnego dostępu do tebentafuspu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka uczestniczyło łącznie 182 pacjentów leczonych w czterech ośrodkach eksperckich EURACAN. Jednak 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia tebentafuspem, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby. Ze 175 pacjentów z mUM (w tym 73% nie było wcześniej leczonych terapią systemową, 13% otrzymało wcześniej jedną linię leczenia systemowego, 10% dwie a pozostali trzy lub więcej), którzy rozpoczęli

leczenie między majem 2021 a majem 2023 roku w czterech ośrodkach 75 pacjentów pochodziło z Paryża, 43 pacjentów z Warszawy, 33 pacjentów z Lejdy i 24 pacjentów z Brukseli (EURACAN 2025).

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka. Stu trzydziestu dwóch pacjentów leczono wyłącznie chemioterapią, kilku pacjentów otrzymało immunoterapię lub terapię celowaną, a **około 50 otrzymało tebentafusp** w badaniach klinicznych i programach rozszerzonego dostępu w różnych liniach leczenia, z chemioterapią lub bez w innych liniach leczenia (42 pacjentów było leczonych tebentafusem w ramach programu rozszerzonego dostępu). Sześćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało 1 linię chemioterapii systemowej, 33 pacjentów 2 linie, 20 pacjentów 3 linie, 11 pacjentów 4 linie i 1 pacjent 6 linii. Średnia liczba schematów chemioterapii wynosiła 2 (Rutkowski 2024).

Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	około 50 chorych łącznie leczonych jest TEB*	Rutkowski 2024, Uchwały Rady NFZ

* brak podziału na lata.

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

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 180 chorych w wariancie opartym na szacunkach AOTMiT lub ■ nowych pacjentów rocznie w wariancie opartym na badaniu ankietowym (patrz rozdz. 3.1.2).

Zgodnie z szacunkami AOTMiT ze 180 oszacowanych chorych tylko część skorzysta z leczenia tebentafusem w ramach programu lekowego. W związku ze stosunkowo krótkim spodziewanym czasem leczenia tebntafusem (5,6-6 mies.) nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 osobolat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 80 osobolat (AOTMiT Kimmtrak).

Ostatecznie populację w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego oszacowano na 35 (30-40) chorych a od kolejnego roku (okres stabilny) na 75 (70-80) chorych (AOTMiT Kimmtrak).

Obecny wniosek dotyczyć będzie już okresu stabilnego (tebentafusp jest już finansowany od lipca 2024 r.).

W związku z powyższym, w oparciu o powyższe wartości w niniejszym raporcie do analizy podstawowej przyjęto liczebność populacji leczonej tebentafusem w programie lekowym w I i II roku na 75 (70-80) chorych.

Brak jest informacji na jakiej podstawie przeprowadzono przejście z populacji docelowej (180 chorych) na populację chorych leczonych tebentafusem w kolejnych latach programu lekowego (odpowiednio 35 i 75 chorych).

W związku z powyższym przedstawiono wariant analizy oparty na alternatywnych oszacowaniach (tzw. analiza uzupełniająca) – szczegółowy opis poniżej.

W wariantcie uzupełniającym, tak jak poprzednio (patrz rozdz. 3.1.2), wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz rozdz. 9.1; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie). W oparciu o podane przez ekspertów udziały w rynku tebentafuspu oszacowano wielkość populacji (patrz rozdz. 3.4).

W przypadku wprowadzenia do finansowania tebentafuspu w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przejmie on średnio [REDAKTOWANE] rynku w I roku i średnio [REDAKTOWANE] rynku w II roku od wejścia do programu lekowego zgodnie z wynikami wspomnianego wyżej badania ankietowego – patrz rozdz. 3.4.

Obecny wniosek dotyczyć będzie już okresu stabilnego (tebentafusp jest już finansowany od lipca 2024 r.).

W związku z powyższym, udział tebentafuspu w docelowej populacji w tym wariantcie przyjęto jak w II roku wcześniej wspomnianego badania ankietowego, określonego jako stabilizacja rynku, na [REDAKTOWANE] Liczbę chorych leczonych tebentafusem w kolejnych latach oszacowano zatem na [REDAKTOWANE] nowych pacjentów rocznie.

Tab. 8. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Szacowanie populacji	Wariant podstawowy (AOTMiT)	Wariant uzupełniający (badanie ankietowe)
Populacja docelowa, N	180	[REDAKTOWANE]
Odsetek chorych leczonych tebentafusem	brak danych	[REDAKTOWANE]
Liczba chorych leczonych tebentafusem, n	75 (70-80)	[REDAKTOWANE]

BC - scenariusz podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - scenariusz maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - scenariusz minimalny analizy wpływu na budżet; * BC (MIN-MAX).

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla tebentafuspu.

Populacja	I rok	II rok	Rozdz.
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	3.1.1

Populacja	I rok	II rok	Rozdz.
populacja docelowa wskazana we wniosku	180/■**	180/■**	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	około 50 [#]		3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	75 (70-80) ^{##} / ■ ^{##,**}	75 (70-80) ^{##} / ■ ^{##,**}	3.1.4

* w oparciu o badanie ankietowe; ** wariant podstawowy (AOTMiT) / wariant uzupełniający (badanie ankietowe); # łączna liczba chorych leczonych TEB w Polsce (brak podziału na lata); ## BC (MIN-MAX).

3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że analizowane leki finansowane są w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na czerniaka błony naczyniowej oka występuje u osób starszych (szczyt zakresu diagnozowania choroby przypada jednakże między 70 a 79 r.ż.; Krantz 2017). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana i średnia wieku chorych w badaniu IMCgp100-202 wyniosły ponad 60 lat (Nathan 2021), co potwierdzają dane epidemiologiczne (Radivoyevitch 2021).

3.3 Horyzont czasowy

Obecnie tebentafusp refundowany jest od lipca 2024 r. w ramach decyzji obowiązującej na 2 lata (Obwieszczenie MZ). Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których refundacja obowiązywała nieprzerwanie przez okres krótszy niż 3 lata wynosi 2 lata (Art. 11. ust. 3 pkt. 2 Ustawy refundacyjnej; Ustawa refundacyjna), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie 2-letnim od 1 lipca 2026 r.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ, AOTMiT 2016).

3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);¹
- scenariusza nowego - finansowanie tebentafuspu w ramach programu lekowego.²

Brak jest leczenia standardowego przerzutowego UM. Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafuspem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego UM, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Ogólnie w leczeniu przerzutowego UM pacjenci mogą otrzymać immunoterapię lub chemioterapię, jednakże w Polsce immunoterapia nie jest refundowana w leczeniu UM (Obwieszczenie MZ).

W badaniu ankietowym eksperci wskazali, że w Polsce [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] – patrz tabela poniżej) – patrz tabela poniżej. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Jako koszty chemioterapii przyjęto (dotyczy to scenariusza istniejącego i nowego) zatem, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, upraszczając koszty stosowania dakarbazyny w monoterapii. Jest to założenie konserwatywne, [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] (jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu i najprawdopodobniej podawany „przy okazji” hospitalizacji związanej z chorobą podstawową, tj. związany z wyższymi kosztami niż monoterapia dakarbazyną).

Liczebność chorych leczonych tebentafuspem i chemioterapią (upraszczając dakarbazyną) w scenariuszu istniejącym i nowym, oszacowano w oparciu o wcześniej opisane: wielkość populacji docelowej (patrz rozdz. 3.1.2), uproszczoną strukturę chemioterapii (do dakarbazyny jak w opisie powyżej) oraz udział tebentafuspu (patrz rozdz. 3.1.4) przedstawiono w poniższej tabeli.

¹ Scenariusz istniejący przedstawia 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.

² Scenariusz nowy przedstawia 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.

Tab. 10. Scenariusze rozpatrywane w analizie – liczebność chorych i struktura.

	Analiza podstawowa				Analiza uzupełniająca			
	Sc. istniejący		Sc. nowy		Sc. istniejący		Sc. nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Populacja docelowa*	180	180	180	180	77	77	■	■
Leczeni tebentafuspem**	0	0	75 (70-80)	75 (70-80)	0	0	■	■
Leczeni dakarbazyną w monoterapii***	180	180	105 (110-100)	105 (110-100)	77	77	■	■

BC (MIN-MAX), wartości zaokrąglone; * szacowanie wielkości liczebności docelowej patrz rozdz. 3.1.2; ** szacowanie wielkości liczebności leczonych tebentafuspem patrz rozdz. 3.1.4; *** założenie upraszczające (patrz opis w tekście).

3.5 Analizowane koszty

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych. Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku, zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT (wykorzystano Zlecenie dla czerniaka skóry i błon śluzowych³, w którym nie zaznaczono kategorii kosztowej pokrywającej się z występującą w niniejszej analizie), Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

3.5.1 Koszty nabycia i podania leków

3.5.1.1 Dawkowanie i czas leczenia

Tebentafusp podawany jest raz w tygodniu zgodnie ze schematem zwiększania dawki od 20 µg pierwszego dnia poprzez 30 µg ósmego dnia do 68 µg piętnastego dnia i w kolejnych tygodniach (Kimmtral ChPL). Podanie tebentafuspu trwa 15-20 minut (Kimmtral ChPL).

Dakarbazynę w badaniu klinicznym IMCgp100-202 podawano w standardowym schemacie dawkowania w UM, tj. 1000 mg/m² co 3 tygodnie w 60-minutowej infuzji (Nathan 2021) – takie dawkowanie przyjęto w niniejszej analizie ().

Dawkowanie tebentafuspu jest stałe, podczas gdy dawkowanie dakarbazyny zależy od powierzchni ciała chorego. W związku z tym powierzchnia ciała stanowi przedmiot analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA). Średnią powierzchnię ciała potrzebną do wyliczenia zużytej dawki dakarbazyny przyjęto jak w raporcie AOTMiT na 1,77 m² (AOTMiT

³ Brak odpowiednich kosztów w Zleceniach dla UM.

Tab. 14. Czas leczenia przyjęty w analizie.*

	Czas leczenia
Tebentafusp	■ (w SA 5,6 i ■)
Dakarbazyna	■

* patrz opis w tekście nad tabelą.

3.5.1.2 Koszty nabycia leków

Dawkowanie leku, schemat leczenia i czasy podawania tebentafuspu i dakarbazyny przedstawiono w Tab. 11 w poprzednim rozdziale. W przypadku tebentafuspu każdorazowo wykorzystywana jest jedna fiolka tebentafuspu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – jest to również jednostka rozliczeniowa z NFZ (Uchwały Rady NFZ). Rozliczanie kosztu tebentafuspu po fiolkach zostało zatem przyjęte w analizie podstawowej, a w ramach analizy wrażliwości pokazano wyniki w przypadku przyjęcia rozliczania po mg (tj. za rzeczywiście zużytą ilość leku na pacjenta).

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem cena hurtowa brutto preparatu Kimmtrak® 100 µg wynosi w wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka 48 679,92 PLN/opak. a w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka ■ – cena za mg odpowiednio 486,80 PLN i ■ (patrz rozdz. 2).

Koszty dakarbazyny przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ. W związku z tym, że przyjęcie jako kosztu komparatora kosztów dakarbazyny w monoterapii jest założeniem upraszczającym konserwatywnym (patrz rozdz. 3.4), tj. koszty te powinny być większe, w ramach deterministycznej analizy wrażliwości zwiększono koszty komparatora (nabycia leków) o jedną trzecią (założenie arbitralne ■)

Ponadto analizowano alternatywną wielkość średniej powierzchni ciała (patrz rozdz. 3.5.1.1).

Tab. 15. Koszt tebentafuspu.

Analiza	CHB opak. 100 µg, PLN	Koszt jednostkowy, PLN/µg	Koszt 1. dawki, PLN	Koszt 2. dawki, PLN	Koszt 3. dawki i kolejnych, PLN*
Z RSS	■	■	■	■	■
Bez RSS	48 679,92	486,80	48 679,92 (9 735,98)*	48 679,92 (14 603,98)*	48 679,92 (33 102,35)*

* BC - rozliczanie po fiolkach (SA - rozliczanie po mg).

Tab. 16. Koszt dakarbazyny wg Obwieszczenia MZ.

Preparat	Dawka	EAN	CHB opak., PLN	Koszt jednostkowy, PLN/mg	Koszt dawki, PLN*
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	183,16	0,18	324,19 w BC (śr. mc. 1,77 m ²) / w SA 348,00 (śr. mc. 1,90 m ²) i 432,26 w SA (zwiększenie kosztu o 1/3)
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	183,16	0,18	
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	366,32	0,18	
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	91,58	0,18	
Średni koszt za mg				0,18	

WLF - wysokość limitu finansowania.

Tebentafusp podaje się co tydzień w postaci wlewu. Zgodność (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem prawdopodobnie nie osiągnie 100% w modelowanym horyzoncie czasowym. W badaniu IMCgp100-202 42,4% (104 z 245) pacjentów w ramieniu tebentafuspu wymagało przerwania dawkowania a spośród 104 pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia, w sumie było 222 przerw o średnim czasie trwania 22,2 dni. Czas trwania leczenia od daty podania pierwszej dawki do daty zakończenia (tj. czas do przerwania leczenia, TTD) nie uwzględnia pominiętych dawek lub przerw (NICE 2021).

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń (jak w analizie złożonej do AOTMiT w 2024 r.; Kimmtrak 2024). W analizie wrażliwości w celu odzwierciedlenia przerwy obserwowanej w badaniu IMCgp100-202 przyjęto *compliance* dla tebentafuspu poniżej 100% – na 95%, aby odzwierciedlić około dwie 1-tygodniowe przerwy w roku (założenia pierwotnych autorów modelu; wartość zgodna z analizą referencyjną NICE; NICE 2021) oraz na 92% (jak w NICE 2022 i NICE 2024). Odsetek ten zastosowano do skorygowania całkowitych łącznych kosztów tebentafuspu (nabycia i podania).

3.5.1.3 Koszty podania leków

Koszty podania tebentafuspu w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 17/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (Zarządzenia Prezesa NFZ). Tebentafusp podaje się dożylnie we wlewie trwającym 15-20 minut. Ze względu na możliwą toksyczność związaną z uwalnianiem cytokin w trakcie pierwszych 3 dawek pacjenci są monitorowani przez co najmniej 16 godzin po podaniu. Dlatego pierwsze 3 dawki tebentafuspu podaje się

w warunkach szpitalnych, a następnie tebentafusp można podawać w trybie ambulatoryjnym (Kimmtrak ChPL). Jednakże w związku z danymi NFZ na temat programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”, funkcjonującego od lipca 2024 r., w 2024 r. wszystkie podania leku miały miejsce w warunkach szpitalnych, a w 2025 r. liczba przyjęć pacjenta w trybie ambulatoryjnym w porównaniu do liczby hospitalizacji była pomijalnie mała (Uchwały Rady NFZ). W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto podanie tebentafuspu w ramach hospitalizacji również od 4. dawki. W ramach analizy wrażliwości analizowano podanie od 4. dawki albo w całości w warunkach ambulatoryjnych (Kimmtrak ChPL), albo w połowie w ambulatorium i w połowie w szpital (tj. przyjęto średni koszt z podania w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych [REDACTED]).

[REDACTED]; patrz rozdz. 9.1).

Podsumowując, dla 3 pierwszych podań tebentafuspu przyjęto wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (497,90 pkt. - lek podawany 3 dni pod rząd, stąd nie hospitalizacja jednodniowa) a dla podań 4+ w analizie podstawowej również wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu a w analizie wrażliwości średnią z podania ambulatoryjnego i szpitalnego (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu - 486,72 pkt. oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu - 108,16 pkt., tj. średnio 297,44 pkt./podanie) oraz wycenę podania ambulatoryjnego (108,16 pkt.).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Zgodnie z ChPL, przygotowanie tebentafuspu wymaga użycia 0,13 ml albuminy ludzkiej o stężeniu 20%. Koszty albuminy w warunkach polskich pokrywa szpital w ramach procedury podania leku (brak kosztu dla NFZ i pacjenta). Również w przypadku premedykacji u części chorych podawanej w celu minimalizacji ryzyka niedociśnienia związanego z zespołem uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS; jak płyny dożylnie czy kortykosteroidy) założono, że nie generuje ona dodatkowych kosztów - wchodzi w skład kosztu podania w warunkach hospitalizacji/ ambulatorium.

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (dotyczy dakarbazyny) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 16/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Przypisano im wycenę hospitalizacji jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków (do którego należy dakarbazyna), analogicznie jak w przypadku Zleceń nr 140, 141, 142, 143 na 2021; AOTMiT BIP (tj. 390,00 pkt.). W ramach analizy wrażliwości przyjęto wycenę kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (stanowi poradę podczas której podawane są m.in. leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie parenteralnej), tj. 313,00 pkt. (założenie konserwatywne).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Analogicznie jak w przypadku tebentafuspu, założono, że potrzebne przy okazji podania leku roztwory (chlorku sodu czy glukozy), nie generują dodatkowych kosztów - wchodzi w skład kosztu podania leku.

Koszty podania leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 17. Koszty podania leków.

Lek	Koszt, PLN	Komentarz
Tebentafusp - pierwsze 3 podania	931,07 PLN/podanie* (497,90 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Tebentafusp - podania 4+ (BC)	910,17 PLN/podanie (486,72 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Tebentafusp - podania 4+ (SA)	556,21 PLN/podanie	Średnia arytmetyczna (tj. równy udział) z przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu oraz hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Tebentafusp - podania 4+ (SA)	202,26 PLN/podanie (108,16 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Dakarbazyna (BC)	729,30 PLN (390,00 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (wg Zarządzenia nr 16/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ) - analogicznie jak w przypadku Zleceń nr 140, 141, 142, 143 na 2021 (AOTMiT BIP)
Dakarbazyna (SA)	585,31 PLN (313,00 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 16/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ) - założenie konserwatywne

3.5.2 Koszty testu HLA

Pacjenci leczeni tebentafuspem muszą mieć genotyp HLA-A*02:01 potwierdzony za pomocą zwalidowanego testu do genotypowania HLA (patrz zapisy programu lekowego - Obwieszczenie MZ oraz Kimmtrak ChPL), jednakże badania genetyczne nie są standardowo finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę, który uwzględniono w kosztach monitorowania (patrz rozdz. 3.5.4; Zarządzenie NFZ nr 9/2025/DGL⁴). Zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 17/2026/DGL w przypadku programu leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej oka dostępne jest osobne od ryczałtu za diagnostykę świadczenie „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (338 pkt., co przy średniej cenie punktu 1,87 PLN daje 632,06 PLN), w ramach którego założono, że chorzy kwalifikujący się do leczenia tebentafuspem mają rozliczany test do genotypowania HLA. Przyjęto, że wycena ta odpowiada średniej cenie testu do

⁴ „ryczałt za diagnostykę - produkt rozliczeniowy, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych przy kwalifikacji i w trakcie realizacji programu lekowego, wykonywanych u świadczeniobiorcy objętego tym programem w danym roku kalendarzowym, z wyłączeniem badań genetycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do programu lekowego”

genotypowania HLA również u chorych, którzy nie zakwalifikują się do programu lekowego (przyjęto konserwatywnie, że są to wszyscy pozostali chorzy) - założenie upraszczające.

Przyjęto, że testy HLA-A*02:01 będą wykonywane u wszystkich dorosłych chorych na przerzutowego (lub nieresekcyjnego) czerniaka błony naczyniowej oka, tj. średnio u 357 chorych w analizie podstawowej opartej na danych AOTMiT lub [REDAKTOWANE] (patrz rozdz. 3.1.2). Koszt testu genetycznego jest kosztem jednorazowym uwzględnionym jedynie w scenariuszu nowym (założenie konserwatywne, przeliczające koszt HLA u wszystkich chorych na ramię tebentafuspu). W analizie wrażliwości pominięto te koszty.

Tab. 18. Koszt testu HLA-A*02:01 w ramieniu tebentafuspu.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt testu	632,06	338 pkt * 1,87 PLN (Zarządzenie nr 17/2026/DGL i Umowy NFZ)

ominięte w SA; * przemnożone w analizie przez liczbę wszystkich dorosłych chorych na mUM.

3.5.3 Koszty kolejnych terapii

Po przerwaniu aktywnego leczenia tebentafuspelem lub chemioterapią chorzy mogą dalej być leczeni aktywnie. Odsetek chorych leczonych aktywnie w kolejnej linii oraz terapie stosowane w kolejnych liniach (wraz z ich udziałem) określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka, w tym tebentafuspelem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz rozdz. 9.1) – patrz tabela poniżej. Zgodnie z wynikami badania ankietowego [REDAKTOWANE] chorych odpowiednio w ramieniu TEB i chemioterapii otrzymują aktywne leczenie kolejnych linii. Zaobserwowano jednakże dużą rozbieżność między ośrodkami, stąd w ramach analizy wrażliwości odchyłono koszty o $\pm 100\%$.

W warunkach polskich w leczeniu UM refundowana jest jedynie chemioterapia, stąd wszyscy chorzy, którzy otrzymują leczenie aktywne, otrzymają chemioterapię, [REDAKTOWANE]. Jako koszty chemioterapii przyjęto koszt dakarbazyny, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu i analizą referencyjną NICE (założenie upraszczające; przy tak małych odsetkach leczenia kolejnych linii koszty te nie mają większego znaczenia). Koszt zakupu dakarbazyny wynosi 324,19 PLN/dawkę (348,00 / 432,26 w SA; patrz 3.5.1.1), a koszt podania 729,30 (585,31 w SA) PLN/podanie (patrz 0). Koszty nabycia i podania obliczono uwzględniając średni czas dalszego leczenia (dane dotyczące kolejnych terapii pochodzą z danych z badania IMCgp100-202 dla pacjentów spoza Ameryki Północnej - zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu). Liczbę dawek lub cykli leczenia obliczono na podstawie średniego czasu trwania leczenia i zaokrąglono w górę do najbliższej liczby całkowitej. Następnie uwzględniono udziały kolejnych linii wskazane przez ankietowanych (we wspomnianym wcześniej badaniu ankietowym).

Dodatkowo, analogicznie jak w raporcie dla tebentafuspu złożonym do NICE (NICE 2021), założono, że chorzy wszyscy będą leczeni najlepszą terapią wspomagającą (BSC) przez średnio 4 miesiące (McKendrick 2016). Koszt jej przyjęto jako 4 wizyty specjalistyczne 1-go typu (W11) według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 103/2025/DSOZ u wszystkich chorych. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto, że są one wykonywane u lekarza

Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), a nie u specjalisty i nie stanowią dodatkowego kosztu dla płatnika.

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Koszt kolejnych terapii został uwzględniony jako koszt jednorazowy.

Koszty kolejnych terapii mają pomijalny wpływ na wyniki analizy w związku z tym, że chorych otrzymujących leczenie aktywne jest bardzo mało zgodnie z wynikami badania ankietowego, co potwierdzają wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości, w którym koszt ten odchyłono o $\pm 100\%$.

Tab. 19. Koszty terapii w kolejnych liniach.

Kolejne linie leczenia	Tebentafusp	Komparator
Standardowe monitorowanie wszystkich chorych (4 x W11)*	330,53	330,53
% chorych leczonych kolejną linią (aktywne leczenie)	■	■
% chorych leczonych dakarbazyną w ramach kolejnej linii leczenia	100%	100%
Czas trwania kolejnej linii leczenia (dni)	■	■
Liczba dawek (jedna dawka co trzy tygodnie)	■	■
Koszt nabycia i podania leków na terapię (PLN)**	9 481,44	6 320,96
Koszt monitorowania***	3 018,52	1 966,94
Łączny koszt terapii w kolejnych liniach (PLN)	5 374,98 ($\pm 100\%$ w SA)	2 548,53 ($\pm 100\%$ w SA)
Łączny koszt kolejnych linii oraz koszt progresji	5 705,51	2 879,06

* wizyta specjalistyczna 1-go typu (W11) wg Zarządzenia nr 103/2025/DSOZ (tj. 44 pkt. * cena punktu; Umowy NFZ; przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu) (w SA wizyta u lekarza POZ - brak dodatkowego kosztu); ** koszt zakupu dakarbazyny wynosi 324,19 PLN/dawkę (348,00 / 432,26 w SA; patrz 3.5.1.1), a koszt podania 729,30 (585,31 w SA) PLN/podanie (patrz 0) - w tabeli przedstawiono wartości w BC; *** okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 71/2025/DGL (270,40 pkt. * 1,87 PLN/pkt = 505,65 PLN; przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu).

3.5.4 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania w trakcie leczenia interwencją i komparatorem przyjęto następująco:

- w ramach programu lekowego w oparciu o Zarządzenie nr 11/2026/DGL w analizie podstawowej jak dla diagnostyki w programie leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej oka dla pierwszego roku (założenie upraszczające w związku z krótką medianą leczenia; patrz rozdz. 3.5.1.1);
- poza programem lekowym dla chemioterapii w oparciu o wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 71/2025/DGL (raz na miesiąc; założenie).

Koszty monitorowania aktywnej terapii po zakończeniu stosowania tebentafuspu i komparatora (patrz rozdz. 3.5.2).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Tab. 20. Koszty stanów zdrowia.

Stan zdrowia	Koszt, PLN	Źródło
W trakcie leczenia tebentafusem (koszt tygodniowy)	318,15	diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej oka w pierwszym roku wg Zarządzenia nr 11/2026/DGL * cena punktu (Umowy NFZ)
W trakcie leczenia komparatorem (koszt tygodniowy)	116,29	okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 71/2025/DGL (przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu) * cena punktu (Umowy NFZ)

3.5.5 Koszty opieki końca życia

Aby zaadresować dodatkowe zasoby, które są konieczne do leczenia pacjentów onkologicznych pod koniec ich życia, w modelu uwzględniono koszt opieki końca życia.

Naliczany on jest pacjentom z danego roku analizy, którzy umrą w przeciągu danego roku – w tym celu zastosowano odsetek przeżyć jednorocznych z badania IMCgp100-202 (72% w ramieniu tebentafuspu i 60% w ramieniu komparatora; Hassel 2023).

Koszt jednorazowy opieki końca życia po uwzględnieniu odsetka zgonów w ciągu roku wyniesie zatem 2 688,26 PLN w przypadku tebentafuspu i 3 840,37 PLN w przypadku dakarbazyny.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia (założenie arbitralne).

Tab. 21. Koszty opieki końca życia (jednorazowy).

Koszt, PLN	Źródło
10 304,64	Zlecenia nr 121/2019 i 120/2019 (6538,97 PLN/miesiąc; AOTMiT BIP) + korekta o inflację (GUS)

3.5.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego, które występowały u ponad 3% wszystkich pacjentów w badaniu IMCgp100-202 oraz uwzględniono zaburzenia endokrynologiczne i zapalenia jelita grubego o dowolnym stopniu ciężkości (patrz rozdz. 5.1.4 Analizy ekonomicznej). Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie odsetka pacjentów, którzy byliby leczeni odpowiednio w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych, w połączeniu z kosztami jednostkowymi na podstawie danych ze zleceń dla czerniaka skóry i błon śluzowych ocenionych przez AOTMiT (AOTMiT BIP) i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Zdarzenia niepożądane, w których pośredniczą cytokiny, są często zgłaszane u pacjentów leczonych tebentafusem w trakcie podania pierwszych 2-3 dawek. Z tego powodu pacjenci byli monitorowani w trybie hospitalizacji w okresie zwiększania dawki, aby umożliwić leczenie niedociśnienia i innych AE związanych z cytokinami. Podmiot odpowiedzialny

przeprowadził analizę post hoc zdarzeń niepożądanych i towarzyszących leków zgłaszanych przez badaczy, aby kompleksowo zidentyfikować wszystkie potencjalne epizody zespołu uwalniania cytokin (CRS) w oparciu o kryteria konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej (ASTCT) (Lee 2019, Salama 2021). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w których pośredniczą cytokiny były gorączka, dreszcze, nudności, niedociśnienie i niedotlenienie. Spośród 805 odrębnych epizodów CRS, które wystąpiły u 217 z 245 pacjentów leczonych tebentafusem, 99,6% było łagodnych do umiarkowanych (stopień 1 i 2). Spośród 60% pacjentów, którzy mieli CRS w stopniu 2+, tylko 49% wymagało płynów dożylnych. Liczba pacjentów wymagających zwiększonej opieki medycznej (np. za pomocą tocilizumabu lub wazopresora) była niewielka (4 pacjentów z 217, którzy mieli przynajmniej jeden epizod CRS). Koszt monitorowania szpitalnego dla pierwszych trzech dawek jest ujęty w kosztach podawania tebentafusu. W oparciu o opinie ekspertów klinicznych, koszt ten obejmowałby już większość kosztów związanych z zarządzaniem zdarzeniami CRS i innymi zdarzeniami niepożądanymi. Niemniej, jako podejście konserwatywne założono, że koszty zdarzenia zostaną naliczone, ale pacjenci nie zostaną hospitalizowani (uniknięcie błędu podwójnego liczenia). Dlatego uwzględniono tylko koszty leczenia ambulatoryjnego.

Odsetek chorych leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych dla analizowanych zdarzeń niepożądanych oparto na zgłoszeniu pembrolizumabu z powodu zaawansowanego czerniaka, który nie był wcześniej leczony ipilimumabem (TA366) oraz opinii ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu pierwotnego (NICE 2015a) - patrz Tab. 22.

Opisane powyżej podejście jest zgodne z założeniami pierwotnych autorów modelu oraz przypadkiem referencyjnym NICE (NICE 2021).

Tab. 22. Odsetek pacjentów leczonych z powodu zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Zdarzenie niepożądane	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Źródło
Wysypka	5%	95%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Wysypka plamisto-grudkowa	5%	95%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
świąd	5%	95%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Zwiększona aktywność AST	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zwiększona aktywność lipaza	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zwiększona aktywność ALT	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Nadciśnienie	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Niedociśnienie	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zmęczenie	10%	90%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)

Zdarzenie niepożądane	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Źródło
gorączka	100%		Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Hipofosfatemia	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Hiperbilirubinemia	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zatorowość płucna	100%	0%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zapalenie jelita grubego (dowolny stopień)	100%	0%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Biegunka (stopień 3+)	50%	50%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Nadczynność tarczycy (dowolny stopień)	10%	90%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu

Koszty jednostkowe oszacowane na podstawie danych ze zleceń dla czerniaka skóry i błon śluzowych ocenionych przez AOTMiT (AOTMiT BIP) i Zarządzeń Prezesa NFZ zebrano w poniższej tabeli. Cenę punktów dla Jednorodnych Grup Pacjentów przyjęto na podstawie raportów AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (tj. na 1,96 – 1,84 wg Zlecenia nr 100/2024 i wzrost o 0,12 wg Zlecenia nr 91/2025; AOTMiT BIP) a wizyt ambulatoryjnych – na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów (Umowy NFZ) pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Tab. 23. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Zdarzenie niepożądane	Leczenie ambulatoryjne, PLN*	Leczenie szpitalne, PLN**	Źródło (szpitalne)**	Koszt ważony ***, PLN
Wysypka	82,63	3157,56	J49 łagodne choroby dermatologiczne (jak w zleceniach nr 143/2020 i 121/2019)	234,71
Wysypka plamisto-grudkowa	82,63	3157,56	jak wysypka (założenie)	234,71
świąd	82,63	3898,44	J39 Duże choroby dermatologiczne (jak w zleceniu nr 143/2020)	269,50
Zwiększona aktywność AST	82,63	10978,13	G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni (AST, ALT) (jak w zleceniu nr 143/2020) i G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących (zawiera zaburzenia przemian bilirubiny, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Zwiększona aktywność lipaza	82,63	8302,56	G38 przewlekłe choroby trzustki (lipaza) (jak w zleceniu nr 143/2020)	82,63

Zdarzenie niepożądane	Leczenie ambulatoryjne, PLN*	Leczenie szpitalne, PLN**	Źródło (szpitalne)**	Koszt ważony ***, PLN
Zwiększony aktywność ALT	82,63	10978,13	G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni (AST, ALT) (jak w zleceniu nr 143/2020) i G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących (zawiera zaburzenia przemian bilirubiny, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Nadciśnienie	82,63	5824,53	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż., E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż., E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne (założenie)	82,63
Niedociśnienie	82,63	7743,96	E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. (zawiera niedociśnienie tętnicze samoistne, wywołane przez leki, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Zmęczenie	82,63	4676,56	B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. (założenie)	532,81
gorączka	82,63	5295,25	S55EiF gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż i < 66 r.ż (jak w zleceniu nr 52/2019)	8 389,86
Hipofosfatemia	82,63	4676,56	B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. (założenie)	82,63
Hiperbilirubinemia	82,63	10978,13	G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni i G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących (zawiera zaburzenia przemian bilirubiny, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Zatorowość płucna	82,63	9437,40	D16 Zator płucny (założenie)	9 259,04
Zapalenie jelita grubego (dowolny stopień)	82,63	11674,18	F58EiF Choroby zapalne jelit > 65 r.ż i < 66 r.ż (jak w zleceniu nr 143/2020)	11 522,03
Biegunka (stopień 3+)	82,63	5889,80	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe (zawiera nadmierną utratę płynów) (założenie)	2 939,18
Nadczynność tarczycy (dowolny stopień)	82,63	5458,60	K47L Leczenie chorób tarczycy (założenie)	609,45

* przyjęto wycenę wizyty specjalistycznej 1-go typu (W11) według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 60/2025/DSOZ (tj. 44 pkt.) analogicznie jak w Zleceniu nr 186/2018 - cena punktu na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (Umowy NFZ); ** wyceny JGP według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2026/DSOZ (w przypadku kilku JGP przypisanych danemu AE wyceny te ważono udziałem hospitalizacji za 2024 r. wg Statystyk JGP) - cenę punktów dla Jednorodnych Grup Pacjentów przyjęto na podstawie raportów AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT BIP);*** udziałem leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego zgodnie z poprzednią tabelą.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w każdym ramieniu obliczono przez uwzględnienie częstości występowania zdarzenia niepożądanego (patrz tabela poniżej w oparciu o wyniki badania IMCgp100-202) z oszacowaniem kosztu na zdarzenie (patrz tabela powyżej) i

odsetkami chorych wymagających leczenia w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych (Tab. 22).

Tab. 24. Odsetki zdarzeń niepożądanych włączonych do modelu.*

Kategoria	Zdarzenie niepożądane	Tebentafusp	Grupa kontrolna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	9,4%	0,0%
	Wysypka grudkowo-plamista	8,6%	0,0%
	Świąd	4,5%	0,0%
Badania laboratoryjne	Zwiększenie aktywności AST	5,3%	0,9%
	Zwiększenie aktywności lipazy	4,1%	5,4%
	Zwiększenie aktywności ALT	3,3%	1,8%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	8,6%	2,7%
	Niedociśnienie	3,3%	0,0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	5,3%	0,9%
	Gorączka	3,7%	0,9%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	4,1%	0,9%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	3,3%	4,5%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna	0,8%	3,6%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie jelita grubego (każdego stopnia)	0,0%	2,7%
	Biegunka (3+ stopnia)	1,2%	2,7%
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy (hipertyreoza; każdego stopnia)	0,4%	11,7%

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; * różnica częstości ZN między analizą ekonomiczną a kliniczną wynika z innych typów ZN rozpatrywanych w tych analizach - z punktu widzenia analizy klinicznej najbardziej istotne są zdarzenia niepożądane **związane z leczeniem** (ang. *treatment-related adverse events*), z kolei w przypadku analizy ekonomicznej analizowano szeroko koszty zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (niekoniecznie związanych z leczeniem) zgodnie z

pierwotnym podejściem autorów modelu (ang. *treatment-emergent adverse events*). Źródło: tabela 51 w EMA report i tabela 60 w NICE 2021.

Średnie koszty działań niepożądanych w analizie dla poszczególnych ramion przedstawiono w Tab. 25, które przypisano upraszczająco jednorazowo każdemu choremu. W analizie wrażliwości testowano odchylenie tych kosztów o $\pm 20\%$ (założenie arbitralne mające na celu pokrycie niepewności oszacowania tych kosztów).

Tab. 25. Średni ważony koszt zdarzeń niepożądanych według ramienia leczenia

	Koszty w ramieniu tebentafuspu, PLN	Koszty w ramieniu IC, PLN
Zdarzenia niepożądane	422,24	874,07

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- liczebność populacji docelowej i strukturę leczenia w ramach scenariusza istniejącego i nowego oszacowano na podstawie stanowiska 4 ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 9.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.4 i 3.4);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co tydzień – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania IMCgp100-202;
- zmianę kosztów związaną z finansowaniem tebentafuspu w ramach programu lekowego w porównaniu z brakiem jego finansowania w leczeniu przerzutowego czerniaka błony śluzowej oka (finansowania jedynie, poza programem, chemioterapii w tym wskazaniu) oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- w analizie uwzględniono: koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz z perspektywy NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości);
- do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz rozdz. 9.1), zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy;
- dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) i badanie kliniczne IMCgp100-202.

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2). Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów nie mających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak alternatywne wartości użyteczności, dyskontowanie czy horyzont czasowy).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Tab. 26. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MIN	Liczebność populacji leczonych tebentafusem - wariant minimalny	75 w wariancie podstawowym (wartość średnia wg AOTMiT)/ ■ w wariancie uzupełniającym (wartość średnia z badania ankietowego)	70 w wariancie podstawowym (wartość minimalna wg AOTMiT)/ ■ w wariancie uzupełniającym (wartość minimalna z badania ankietowego)	3.1.4
MAX	Liczebność populacji docelowej - wariant maksymalny		80 w wariancie podstawowym (wartość maksymalna wg AOTMiT)/ ■ w wariancie uzupełniającym (wartość maksymalna z badania ankietowego)	3.1.4
SA 1	powierzchnia ciała	1,77 m ² wg badania IMCgp100-202 (AOTMiT Kimmtrak)	1,90 m ² wg badania IMCgp100-202 (NICE 2021)	3.5
SA 2A	Adherence (TEB)	100% (Kimmtrak 2024)	95% (NICE 2021)	3.5.1.1
SA 2B			92% (NICE 2022 i NICE 2024)	
SA 3A	czas leczenia tebentafusem	5,8 mies. (tj. jak w najnowszej dacie odcięcia, dla której dostępna jest mediana czasu do przerwania leczenia, jako wartość zbliżoną do wartości dla 50,2% wg najnowszej KM	5,6 mies. (jak w analizie AOTMiT wg najwcześniej daty odcięcia z badania)	3.5.1.1
SA 3B			6,0 mies. (jak dla 48,6% wg najnowszej KM).	

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 4	koszt ramienia interwencji (zakupu TEB)	NFZ płaci za całe fiolki leku (zgodnie z obecną jednostką rozliczeniową - patrz Uchwały Rady NFZ)	NFZ płaci za rzeczywiście zużyte mg leku (zgodnie z najbardziej powszechną sytuacją)	0
SA 5	koszt ramienia komparatora (zakupu leków)	koszt dakarbazyny (założenie upraszczające konserwatywne)	zwiększenie o jedną trzecią (założenie arbitralne)	3.4, 3.5.1.1
SA 6	koszt HLA-A*02:01	uwzględnione (koszty testowania wszystkich chorych, nie tylko leczonych TEB, dodane do ramienia TEB)	brak - założenie skrajne	3.5.2
SA 7A	koszty podania TEB (podania 4+)	podanie w ramach hospitalizacji 1-dniowej (Uchwały Rady NFZ)	średni koszt podania w ambulatorium i w ramach hospitalizacji (po 50%) [REDACTED]	0
SA 7B			podanie w ambulatorium (założenie arbitralne)	
SA 8A	koszty leczenia ZN	w oparciu o wyniki badania ankietowego i założenia pierwotnych autorów modelu	pomniejszone o 20% (założenie arbitralne)	3.5.6
SA 8B			powiększone o 20% (założenie arbitralne)	
SA 9	koszty podania chemioterapii	koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (Zarządzenia Prezesa NFZ) - analogicznie jak w przypadku Zleceń nr 140, 141, 142, 143 na 2021 (AOTMiT BIP)	koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ) - założenie konserwatywne	0
SA 10	koszty monitorowania leczenia BSC	wizyta specjalistyczna 1-go typu (W11) wg Zarządzenia Prezesa NFZ (przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu)	wizyta u lekarza POZ - brak dodatkowego kosztu (założenie)	3.5.4
SA 11A	koszty kolejnych linii leczenia	w oparciu o wyniki badania ankietowego i założenia pierwotnych autorów modelu	pomniejszone o 100% (założenie arbitralne)	3.5.2
SA 11B			powiększone o 100% (założenie arbitralne)	3.5.2
SA 12	koszty opieki terminalnej	wg Zlecenia nr 121/2019 i 120/2019 (6538,97 PLN/miesiąc; AOTMiT BIP) + korekta o inflację (GUS)	brak (założenie)	3.5.5

3.9 Walidacja modelu

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

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM). Wyniki przedstawiono dla wariantu podstawowego i uzupełniającego (patrz rozdz. 3.1.4), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS), jak i bez jego uwzględnienia (bez RSS).

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania 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 (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM).

W ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego – patrz tabela poniżej.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji, stąd w scenariuszu istniejącym brak jest kosztu tebentafuspu dla NFZ.

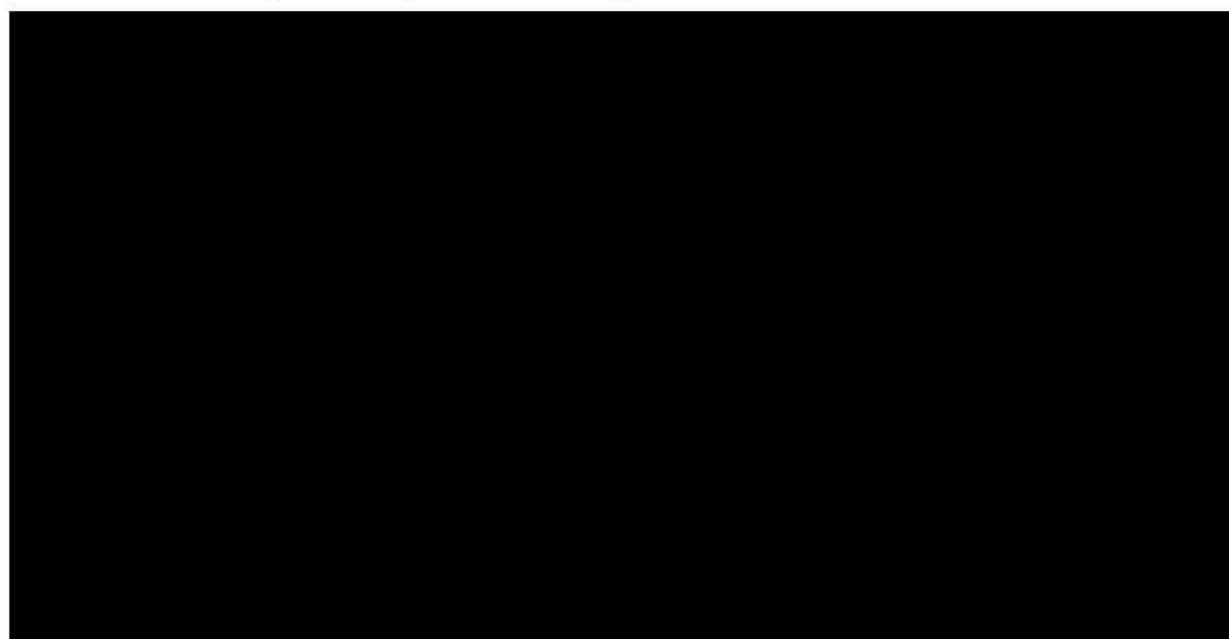
Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na [REDACTED]

– patrz tabela poniżej.

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant i scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków						
Koszty podania leków						
Koszty testów HLA-A*02:01	0	0				
Koszty monitorowania (przed progresją)						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	157 332	157 332				
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	518 230	518 230				
Koszty opieki końca życia	741 934	741 934				
Łączne koszty						
Koszty nabycia tebentafuspu	0	0				

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant i scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.



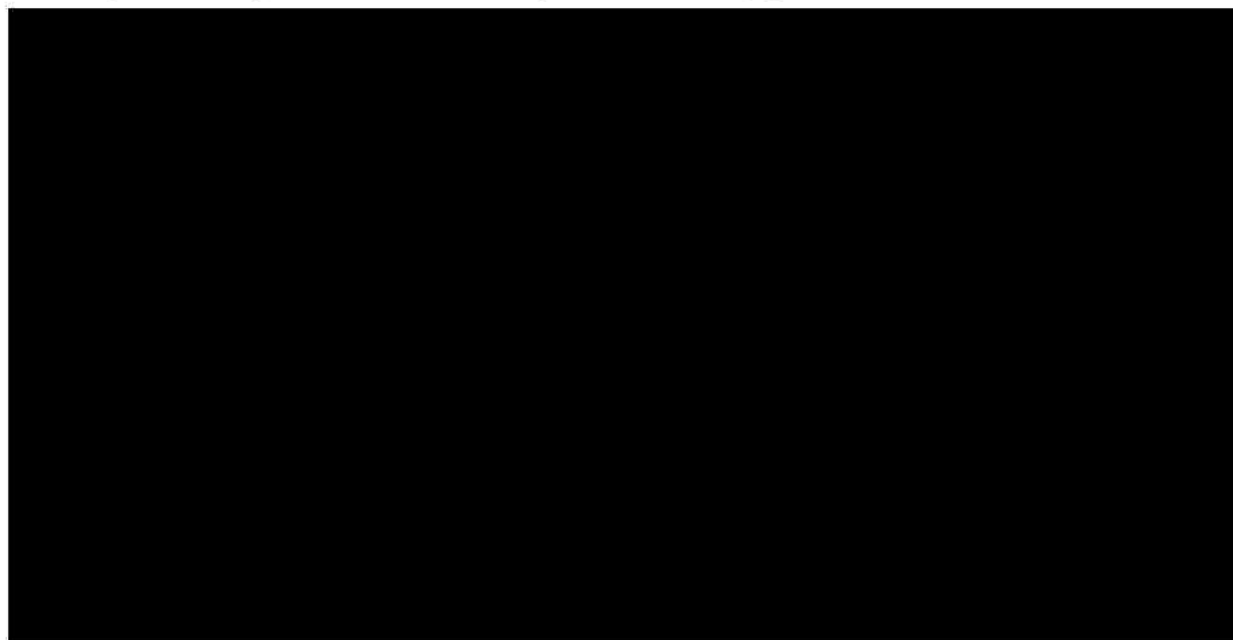
Wariant uzupełniający

Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Kategoria kosztu	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	████	████	██████	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty testów HLA-A*02:01	█	█	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania (przed progresją)	████	████	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	██████	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty nabycia tebentafuspu	█	█	██████	██████	██████	██████

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Koszty testów HLA-A*02:01	0	0				
Koszty monitorowania (przed progresją)						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	157 332	157 332				
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	518 230	518 230				
Koszty opieki końca życia	741 934	741 934				
Łączne koszty						
Koszty nabycia tebentafuspu	0	0				

Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



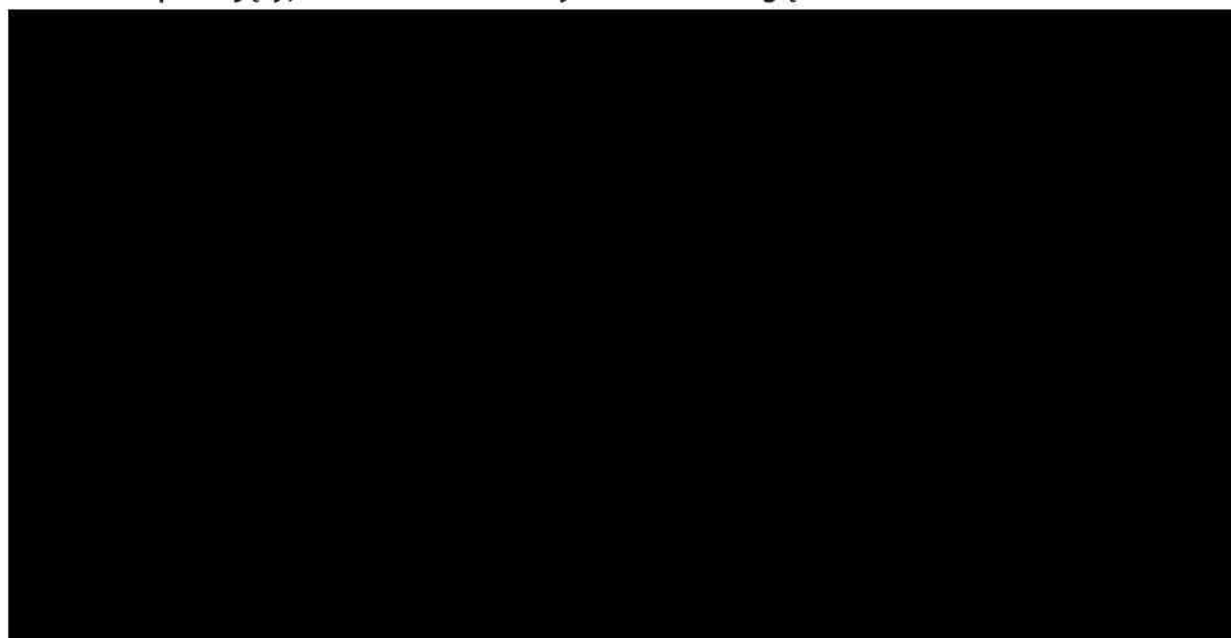
Wariant uzupełniający

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

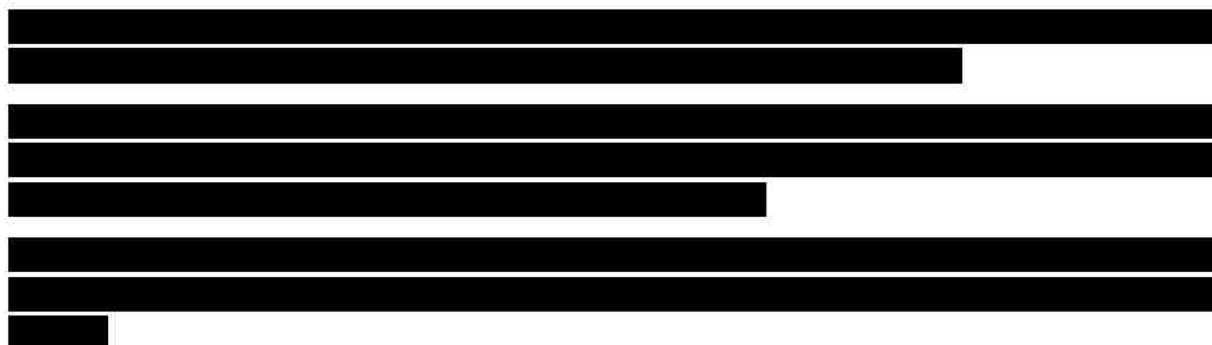
Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków						
Koszty podania leków						
Koszty testów HLA-A*02:01						
Koszty monitorowania (przed progresją)						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych						
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)						
Koszty opieki końca życia						
Łączne koszty						
Koszty nabycia tebentafuspu						

Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.3 Scenariusz maksymalny

W wariancie podstawowym w **scenariuszu maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonych systemowo), oszacowano na 80 pacjentów w I roku i 80 pacjentów w II roku analizy, w tym leczonych tebentafuspem w scenariuszu nowym odpowiednio 80 i 80.

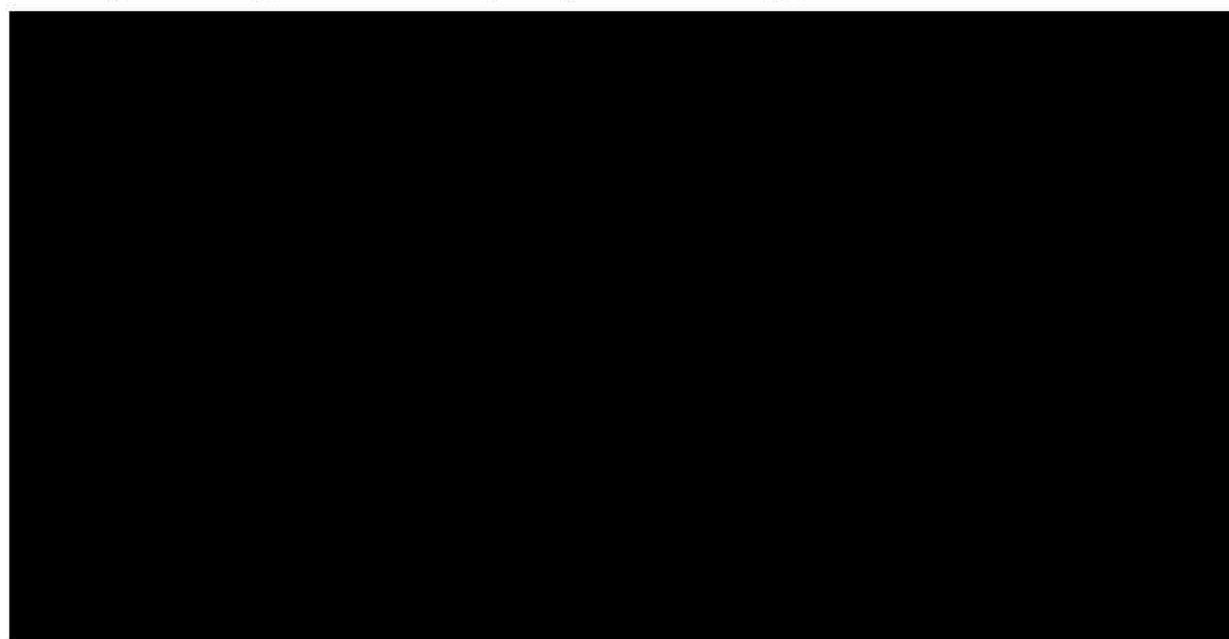


Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków						
Koszty podania leków						
Koszty testów HLA-A*02:01	0	0				
Koszty monitorowania (przed progresją)						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	157 332	157 332				
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	518 230	518 230				
Koszty opieki końca życia	741 934	741 934				
Łączne koszty						
Koszty nabycia tebentafuspu	0	0				

Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

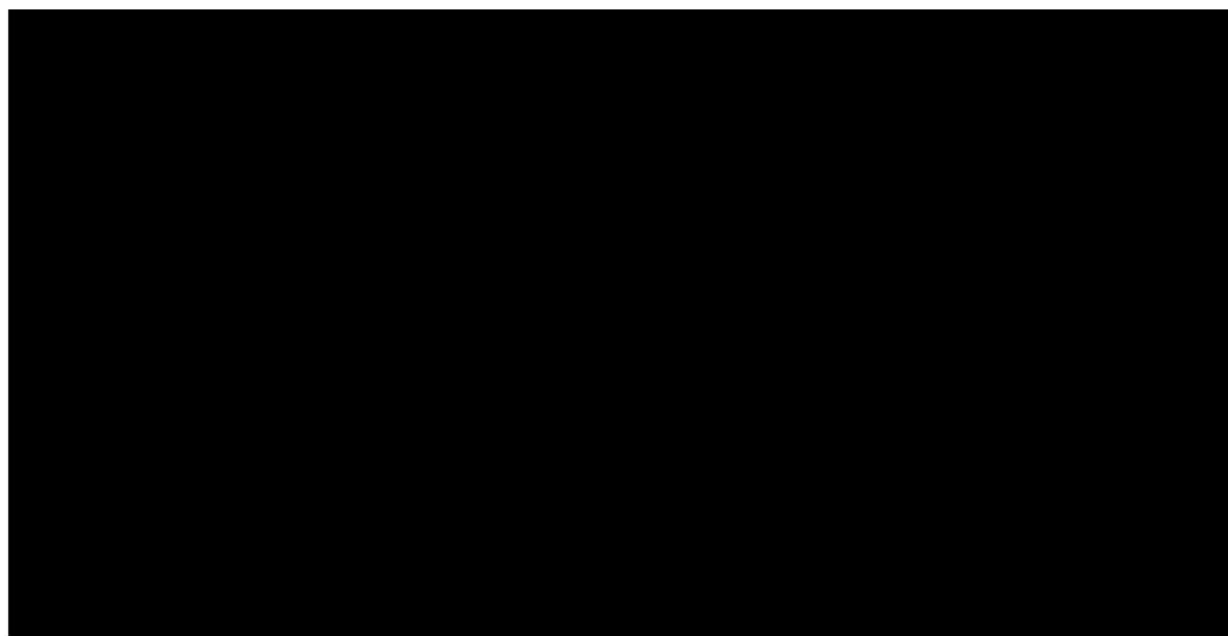


Wariant uzupełniający

Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Kategoria kosztu	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	████	████	██████	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty testów HLA-A*02:01	█	█	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania (przed progresją)	████	████	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	██████	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty nabycia tebentafuspu	█	█	██████	██████	██████	██████

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na wyniki miała zmiana rozliczania za TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (zmniejszenie wyników o ok. 1/3).

Warianty populacyjne miały umiarkowany lub mały wpływ na wyniki analizy. Wariant uzupełniający związany był ze zmniejszeniem wyników o ok. ■ w porównaniu z wariantem podstawowym populacyjnym. W ramach wariantu podstawowego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 7% a maksymalny ze zwiększeniem wyników o niecałe 7%. Z kolei w ramach wariantu uzupełniającego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 5%, a maksymalny ze zwiększeniem wyników o ponad 18%.

Poza zmianą sposobu rozliczania TEB i zmianą liczebności chorych największy wpływ na wyniki miała zmiana współczynnika zgodności (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem dla tebentafuspu (zmniejszenie wyników o ok. 5% i 8% odpowiednio dla współczynnika 95% i 92%).

Mały wpływ na wyniki miały również skrócenie czasu leczenia TEB do 5,6 mies. i zmiana sposobu podawania tebentafuspu (zmniejszenie wyników o <5%).

Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają znikomy wpływ na wyniki analizy (<1%).

Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Wariant podstawowy				
BC				
MIN		-6,6%		-6,6%
MAX		6,6%		6,6%
SA 1		-0,01%		-0,01%
SA 2A		-4,9%		-4,9%
SA 2B		-7,8%		-7,8%
SA 3A		-3,8%		-3,8%
SA 3B		0,1%		0,1%
SA 4		-32,4%		-32,4%
SA 5		-0,03%		-0,03%
SA 6		-0,8%		-0,8%
SA 7A		-2,1%		-2,1%
SA 7B		-4,3%		-4,3%
SA 8A		0,02%		0,02%
SA 8B		-0,02%		-0,02%
SA 9		0,04%		0,04%
SA 10*		0%		0%
SA 11A*		0%		0%
SA 11B*		0%		0%
SA 12*		0%		0%
Wariant uzupełniający				
BC		-**		-**
MIN		-4,6%		-4,6%
MAX		18,4%		18,4%
SA 1		-0,01%		-0,01%
SA 2A		-4,9%		-4,9%
SA 2B		-7,8%		-7,8%
SA 3A		-3,8%		-3,8%
SA 3B		0,1%		0,1%
SA 4		-32,4%		-32,4%
SA 5		-0,03%		-0,03%
SA 6		-0,6%		-0,6%
SA 7A		-2,1%		-2,1%
SA 7B		-4,3%		-4,3%
SA 8A		0,02%		0,02%
SA 8B		-0,02%		-0,02%
SA 9		0,04%		0,04%
SA 10*		0%		0%
SA 11A*		0%		0%

A bar chart with two bars. The left bar is green and the right bar is blue. Both bars reach the 97.3 mark on the y-axis. The y-axis has horizontal grid lines at 10% intervals from 0 to 100. The x-axis is labeled 'Wpływ na budżet'.

Kategoria	Wpływ na budżet (%)
Green	97,3
Blue	97,3

[illegible]

51/87

Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	████	████	████	████	████	████
Koszty podania leków	████	████	████	████	████	████
Koszty testów HLA-A*02:01	█	█	████	████	████	████
Koszty monitorowania (przed progresją)	████	████	████	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████	████	████	████
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	████	████	████	████	████	████
Koszty opieki końca życia	████	████	████	████	████	████
Łączne koszty	████	████	████	████	84 277 747	84 277 747
Koszty nabycia tebentafuspu	█	█	████	████	████	████

Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.2 Scenariusz minimalny

W wariancie podstawowym w **scenariuszu minimalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonych systemowo), oszacowano na 180 pacjentów w I roku i 180 pacjentów w II roku analizy, w tym leczonych tebentafusem w scenariuszu nowym odpowiednio 70 i 70.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 90,8 mln PLN w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Kategoria kosztu	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków						
Koszty podania leków						
Koszty testów HLA-A*02:01	0	0				
Koszty monitorowania (przed progresją)						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	157 332	157 332				
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	518 230	518 230				
Koszty opieki końca życia	741 934	741 934				
Łączne koszty					90 829 740	90 829 740
Koszty nabycia tebentafuspu						

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Koszty kolejnych linii	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania przed progresją	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania po progresji	■	■	■	■	■	■
Koszty opieki końca życia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty nabycia tebentafuspu	■	■	■	■	■	■

Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.3 Scenariusz maksymalny

W wariantcie podstawowym w scenariuszu maksymalnym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonych systemowo), oszacowano na 80 pacjentów w I roku i 80 pacjentów w II roku analizy, w tym leczonych tebentafuspem w scenariuszu nowym odpowiednio 80 i 80.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 103,8 mln PLN w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków						
Koszty podania leków						
Koszty testów HLA-A*02:01	0	0				
Koszty monitorowania (przed progresją)						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	157 332	157 332				
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	518 230	518 230				
Koszty opieki końca życia	741 934	741 934				
Łączne koszty						
Koszty nabycia tebentafuspu	0	0				

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Koszty testów HLA-A*02:01	█	█	███	███	███	███
Koszty monitorowania (przed progresją)	███	███	███	███	███	███
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	███	███	███	███	███	███
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	███	███	███	███	███	███
Koszty opieki końca życia	███	███	███	███	███	███
Łączne koszty	███	███	███	███	99 809 878	99 809 878
Koszty nabycia tebentafuspu	█	█	███	███	███	███

Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na wyniki miała zmiana rozliczania za TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (zmniejszenie wyników o ok. 1/3).

Warianty populacyjne miały umiarkowany lub mały wpływ na wyniki analizy. Wariant uzupełniający związany był ze zmniejszeniem wyników o ok. 13% w porównaniu z wariantem podstawowym populacyjnym. W ramach wariantu podstawowego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 7% a maksymalny ze zwiększeniem wyników o niecałe 7%. Z kolei w ramach wariantu uzupełniającego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 5%, a maksymalny ze zwiększeniem wyników o ponad 18%.

Poza zmianą sposobu rozliczania TEB i zmianą liczebności chorych największy wpływ na wyniki miała zmiana współczynnika zgodności (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem dla tebentafuspu (zmniejszenie wyników o ok. 5% i 8% odpowiednio dla współczynnika 95% i 92%).

Mały wpływ na wyniki miały również skrócenie czasu leczenia TEB do 5,6 mies. i zmiana sposobu podawania tebentafuspu (zmniejszenie wyników o <5%).

Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają znikomy wpływ na wyniki analizy (<1%).

Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Wariant podstawowy				
BC	97 301 461	-	97 301 461	-
MIN	90 829 740	-6,7%	90 829 740	-6,7%
MAX	103 773 182	6,7%	103 773 182	6,7%
SA 1	97 299 720	0,00%	97 299 720	-0,002%
SA 2A	92 466 192	-5,0%	92 466 192	-5,0%
SA 2B	89 565 031	-8,0%	89 565 031	-8,0%
SA 3A	93 561 454	-3,8%	93 561 454	-3,8%
SA 3B	97 322 211	0,0%	97 322 211	0,02%
SA 4	63 785 336	-34,4%	63 785 336	-34,4%
SA 5	97 293 559	-0,01%	97 293 559	-0,01%
SA 6	97 075 816	-0,2%	97 075 816	-0,2%
SA 7A	96 690 891	-0,6%	96 690 891	-0,6%
SA 7B	96 080 321	-1,3%	96 080 321	-1,3%
SA 8A	97 308 238	0,01%	97 308 238	0,01%
SA 8B	97 294 684	-0,01%	97 294 684	-0,01%
SA 9	97 311 990	0,01%	97 311 990	0,01%
SA 10*	97 301 461	0%	97 301 461	0%
SA 11A*	97 301 461	0%	97 301 461	0%
SA 11B*	97 301 461	0%	97 301 461	0%
SA 12*	97 301 461	0%	97 301 461	0%
Wariant uzupełniający				
BC	84 277 747	-**	84 277 747	-**

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
MIN	80 394 715	-4,6%	80 394 715	-4,6%
MAX	99 809 878	18,4%	99 809 878	18,4%
SA 1	84 276 238	0,00%	84 276 238	-0,002%
SA 2A	80 087 181	-5,0%	80 087 181	-5,0%
SA 2B	77 572 842	-8,0%	77 572 842	-8,0%
SA 3A	81 036 408	-3,8%	81 036 408	-3,8%
SA 3B	84 295 731	0,0%	84 295 731	0,02%
SA 4	55 230 439	-34,5%	55 230 439	-34,5%
SA 5	84 270 899	-0,01%	84 270 899	-0,01%
SA 6	84 132 374	-0,2%	84 132 374	-0,2%
SA 7A	83 748 587	-0,6%	83 748 587	-0,6%
SA 7B	83 219 426	-1,3%	83 219 426	-1,3%
SA 8A	84 283 621	0,01%	84 283 621	0,01%
SA 8B	84 271 874	-0,01%	84 271 874	-0,01%
SA 9	84 286 873	0,01%	84 286 873	0,01%
SA 10*	84 277 747	0%	84 277 747	0%
SA 11A*	84 277 747	0%	84 277 747	0%
SA 11B*	84 277 747	0%	84 277 747	0%
SA 12*	84 277 747	0%	84 277 747	0%

* taka sama zmiana kosztów w obu scenariuszach; ** -13,5% vs BC w wariantie podstawowym.

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w grupie limitowej „1304.0, Tebentafusp” w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

W takim przypadku wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie (a właściwie przywrócenie) programu lekowego (Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka), w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem tebentafuspu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na czerniaka błony naczyniowej oka występuje u osób starszych (szczyt zakresu diagnozowania choroby przypada jednakże między 70 a 79 r.ż.; Krantz 2017). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana i średnia wieku chorych w badaniu IMCgp100-202 wyniosły ponad 60 lat (Nathan 2021), co potwierdzają dane epidemiologiczne (Radivoyevitch 2021).

6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie tebentafuspu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia tebentafuspem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Kimmtrak ChPL).

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w grupie limitowej „1304.0, Tebentafusp” w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

W takim przypadku wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie (a właściwie przywrócenie) programu lekowego (Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka), w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie tebentafuspu do odrębnej grupy limitowej (takiej jak poprzednio) w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Nie zidentyfikowano żadnych innych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania tebentafuspu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*) opcji terapeutycznej, stanowiącej odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby bardzo wąskiej grupy pacjentów.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji tebentafuspu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 9.2).

7 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czerniak błony naczyniowej oka jest rzadkim typem nowotworu, zagrażającym życiu, wywodzącym się z unaczynionych struktur wewnątrz oka (tęczówki, naczyniówki lub ciała rzęskowego). Różni się biologicznie od czerniaka skóry – jest chorobą o odmiennych cechach fizjologicznych, genetycznych i epidemiologicznych (NICE final scope). Ponadto odznacza się gorszym rokowaniem (Interna MP).

Czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem wewnątrzgałkowym, co oznacza, że rośnie niepostrzeżenie (bezobjawowo), zanim pojawi się jakakolwiek widoczna zewnętrzna zmiana (AOTMiT 2014). Ponadto pomimo skutecznego leczenia guza pierwotnego (kontroli choroby lokalnej za pomocą chirurgii lub radioterapii), nawet u 50% pacjentów z UM rozwiną się przerzuty (EURACAN 2019, Krantz 2017, NICE final scope, Carvajal 2017).

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Przeżycie szybko maleje wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby (Krantz 2017). Rozwinięcie choroby przerzutowej prowadzi do bardzo złego rokowania i mediany przeżycia całkowitego od 6 do 12-13 miesięcy, bez znaczącej poprawy w ciągu ostatnich 30 lat (EURACAN 2019, Krantz 2017, NICE final scope, Carvajal 2017). Jedynie 8% chorych przerzutami przeżywa 2 lata (Krantz 2017).

U chorych z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka obserwuje się spadek ogólnej jakości życia, lęk i depresję (Nshimiyimana 2018).

Na ogół raka błony naczyniowej oka leczy się chirurgicznie, stosuje radioterapię lub obie metody. Bardzo istotne jest też niedopuszczenie do rozsiewu nowotworowego do innych narządów (UMCURE 2020). Nie ma standardowego leczenia onkologicznego dla pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej z przerzutami a leczenie ma charakter eksperymentalny – wytyczne kliniczne zalecają udział w badaniach klinicznych. Leki stosowane w czerniaku skóry słabo działają w czerniaku błony naczyniowej. Aktywność immunoterapii i chemioterapii jest ograniczona (EURACAN 2019, Carvajal 2017, Rantala 2022, NICE final scope).

Wyjątek stanowi bispecyficzne białko fuzyjne tebentafusp, którego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym IMCgp100-202, w porównaniu z koszykiem terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilumabem lub dakarbazyną. Populację badaną stanowili dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, wcześniej nieleczonym. W oparciu o wyniki badania IMCgp100-202 tebentafusp został zarejestrowany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (Nathan 2021).

W badaniu IMCgp100-202 wykazano istotną korzyść tebentafuspu w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu do komparatora złożonego z immuno- i chemioterapii. Przeżycie całkowite po roku wyniosło 73% w ramieniu tebentafuspu i 59% w ramieniu kontrolnym (HR [hazard względny, ang. hazard ratio] = 0,51 [95%CI [przedział ufności, ang. *confidence interval*] 0,37; 0,71, $p < 0,001$ wskazuje na redukcję prawdopodobieństwa zgonów o połowę; a w przypadku podgrupy chorych leczonych dakarbazyną nawet o 71%: HR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,86], $p < 0,05$). Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie wyższe w ramieniu tebentafuspu w porównaniu do ramienia kontrolnego (31% vs. 19% po 6 miesiącach; HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,94, $p = 0,01$). W zaktualizowanych wynikach badania po minimum 3 latach obserwacji każdego pacjenta (publikacja Hassel 2023) odsetek pacjentów przeżywających 3 lata wyniósł 27% w grupie leczonej tebentafuspem i 18% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,6 miesiąca w grupie leczonej tebentafuspem i 16,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], $p < 0,05$). Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie TEB wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], $p < 0,05$) (Hassel 2023). Tebentafusp jest pierwszą terapią, która wykazuje znaczącą i klinicznie istotną poprawę w zakresie całkowitego przeżycia, a także może wydłużyć czas przeżycia bez progresji choroby. Tebentafusp ma przewidywalny, przemijający i możliwy do opanowania profil zdarzeń niepożądanych (Nathan 2021).

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są (poza obecnie finansowanym tebentafuspem) jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, w warunkach polskich stanowi chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

koszyk terapii standardowych (niezależnie od jego składu), może być traktowany jako homogeniczny komparator - komparator zagregowany. Podobnie w kontekście leczenia skojarzonymi schematami terapeutycznym i monoterapią, należy przyjąć podobny efekt terapeutyczny. Z tego wynika, że definicja komparatora odpowiada szeroko rozumianej terapii standardowej, a nie konkretnej opcji terapeutycznej.

Jako koszty chemioterapii przyjęto (dotyczy to scenariusza istniejącego i nowego) zatem, analogicznie jak analizie ekonomicznej, upraszczając koszty stosowania dakarbazyny w monoterapii. Jest to założenie konserwatywne,

██████████ (jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu i najprawdopodobniej podawany „przy okazji” hospitalizacji związanej z chorobą podstawową, tj. związany z wyższymi kosztami niż monoterapia dakarbazyną).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie chemioterapii – przyjęto upraszczająco stosowanie dakarbazyny w monoterapii ██████████ – założenie konserwatywne) oraz scenariusza nowego (stosowanie tebentafuspu u części chorych, a u pozostałych chemioterapii, tj. analogicznie jak w scenariuszu istniejącym dakarbazyny w monoterapii).

Liczebność populacji docelowej oraz chorych leczonych tebentafusem przyjęto w wariancie podstawowym w oparciu o raport AOTMiT dla tebentafuspu a w wariancie uzupełniającym w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku.

W wariancie podstawowym liczebność populacji docelowej oszacowano na 180 chorych, z czego tebentafusem w scenariuszu nowym będzie leczonych 75 (70-80) chorych. W wariancie uzupełniającym liczebność populacji docelowej oszacowano na ████████ chorych, z czego tebentafusem w scenariuszu nowym będzie leczonych ████████ chorych.

Dla zaadresowania niepewności wyników analizowano wariant minimalny i maksymalny analizy.

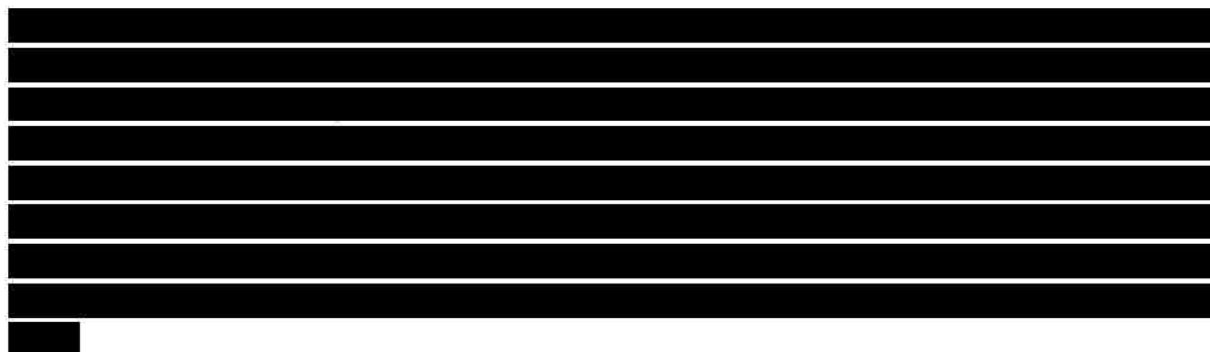
Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

W tym celu stworzono kalkulator w programie MS Excel. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęto z badania IMCgp100-202 i uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej (koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet), dane z badania IMCgp100-202, zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT, danych NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ, Umowy NFZ, Statystyki JGP) Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Kimmtrak® zawierającego 100 µg tebentafuspu wynosi 48 679,92 PLN/opak. w wariancie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka i ██████████ w wariancie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na występuje u osób starszych (szczyt zakresu diagnozowania choroby przypada jednakże między 70 a 79 r.ż.; Krantz 2017). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana i średnia wieku chorych w badaniu IMCgp100-202 wyniosły ponad 60 lat (Nathan 2021), co potwierdzają dane epidemiologiczne (Radivoyevitch 2021).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania tebentafuspu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy oraz uwzględniania lub nie RSS.

A table with 10 rows and 2 columns, where all content has been redacted with black boxes.

W przypadku analizy bez RSS w wariancie i scenariuszu podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w analizowanym wskazaniu wyniosą 97,3 mln PLN w I i II roku analizy (w scenariuszu minimalnym 90,8 mln PLN, a w scenariuszu maksymalnym 103,8 mln PLN). W przypadku wariantu uzupełniającego w scenariuszu podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w analizowanym wskazaniu wyniosą 84,3 mln PLN w I i II roku analizy (w scenariuszu minimalnym 80,4 mln PLN, a w scenariuszu maksymalnym 99,8 mln PLN).

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na wyniki miała zmiana rozliczania za TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (zmniejszenie wyników o ok. 1/3).

Warianty populacyjne miały umiarkowany lub mały wpływ na wyniki analizy. Wariant uzupełniający związany był ze zmniejszeniem wyników o ok. [redacted] w porównaniu z wariantem podstawowym populacyjnym. W ramach wariantu podstawowego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 7% a maksymalny ze zwiększeniem wyników o niecałe 7%. Z kolei w ramach wariantu uzupełniającego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 5%, a maksymalny ze zwiększeniem wyników o ponad 18%.

Poza zmianą sposobu rozliczania TEB i zmianą liczebności chorych największy wpływ na wyniki miała zmiana współczynnika zgodności (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem dla tebentafuspu (zmniejszenie wyników o ok. 5% i 8% odpowiednio dla współczynnika 95% i 92%).

Mały wpływ na wyniki miały również skrócenie czasu leczenia TEB do 5,6 mies. i zmiana sposobu podawania tebentafuspu (zmniejszenie wyników o <5%).

Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają znikomy wpływ na wyniki analizy (<1%).

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym obserwacji uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych oraz parametrów skuteczności i bezpieczeństwa z badania IMCgp100-202.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie chemioterapii – przyjęto upraszczająco stosowanie dakarbazyny w monoterapii [REDAKTOWANE] – założenie konserwatywne) oraz scenariusza nowego (stosowanie tebentafuspu u części chorych, a u pozostałych chemioterapii, tj. analogicznie jak w scenariuszu istniejącym dakarbazyny w monoterapii).

Liczebność populacji docelowej oraz chorych leczonych tebentafuspem przyjęto w wariantcie podstawowym w oparciu o raport AOTMiT dla tebentafuspu a w wariantcie uzupełniającym w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku.

W wariantcie podstawowym liczebność populacji docelowej oszacowano na 180 chorych, z czego tebentafuspem w scenariuszu nowym będzie leczonych 75 (70-80) chorych. W wariantcie uzupełniającym liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] chorych, z czego tebentafuspem w scenariuszu nowym będzie leczonych [REDAKTOWANE] chorych.

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

Poniżej przedstawiono wyniki

1) analizy z RSS:

- wariant podstawowy

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- wariant uzupełniający

2) analizy bez RSS:

- wariant podstawowy
- Dla scenariusza **podstawowego** (najbardziej prawdopodobnego) dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 97,3 mln PLN w I i II roku analizy ([REDACTED]).
 - Dla scenariusza **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 90,8 mln PLN w I i II roku analizy ([REDACTED]).
 - Dla scenariusza **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 103,8mln PLN w I i II roku analizy ([REDACTED]).
- wariant uzupełniający

- Dla scenariusza **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 84,3 mln PLN w I i II roku analizy ([REDACTED]).
- Dla scenariusza **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 80,4 mln PLN w I i II roku analizy ([REDACTED]).
- Dla scenariusza **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 99,8 mln PLN w I i II roku analizy ([REDACTED]).

3) Analiza wrażliwości - analizy z i bez RSS:

- W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tebentafuspu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi. Największy wpływ na wyniki miała zmiana rozliczania za TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (zmniejszenie wyników o ok. 1/3). Warianty populacyjne miały umiarkowany lub mały wpływ na wyniki analizy. Wariant uzupełniający związany był ze zmniejszeniem wyników o ok. [REDACTED] w porównaniu z wariantem podstawowym populacyjnym. W ramach wariantu podstawowego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 7% a maksymalny ze zwiększeniem wyników o niecałe 37%. Z kolei w ramach wariantu uzupełniającego scenariusz minimalny związany był ze zmniejszeniem wyników o niecałe 5%, a maksymalny ze zwiększeniem wyników o ponad 18%. Poza zmianą sposobu rozliczania TEB i zmianą liczebności chorych największy wpływ na wyniki miała zmiana współczynnika zgodności (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem dla tebentafuspu (zmniejszenie wyników o ok. 5% i 8% odpowiednio dla współczynnika 95% i 92%). Mały wpływ na wyniki miały również skrócenie czasu leczenia TEB do 5,6 mies. i zmiana sposobu podawania tebentafuspu (zmniejszenie wyników o <5%). Pozostałe scenariusze mają znikomy wpływ na wyniki analizy (<1%).

Finansowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania tebentafuspu wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i nowego programu lekowego.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

Finansowania ze środków publicznych tebentafuspu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o obiecującej skuteczności, dedykowanej leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanego leczenia, poza tebentafuspem, dla tak specyficznie zawężonej populacji chorych. Stosowanie **tebentafuspu** w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **zalecane jest z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** przez różne towarzystwa kliniczne (w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone) – kategoria IA wg NCCN 2026 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024, co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością.

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka (Kimmtrak ChPL).

Tebentafusp otrzymał status przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierocznego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (Immunocore).

9 Aneks

9.1 Badanie ankietowe

Tebentafusp (Kimmtrak®)

Badanie zużycia zasobów medycznych w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka

Szanowni Państwo,

celem niniejszego badania jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów w dziedzinie onkologii dotyczących populacji docelowej dla tebentafuspu oraz zużycia zasobów w nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM).

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania tebentafuspu w I linii leczenia dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

W tym celu prosimy modyfikację i/lub uzupełnienie wartości wyróżnionych na kolor żółty.

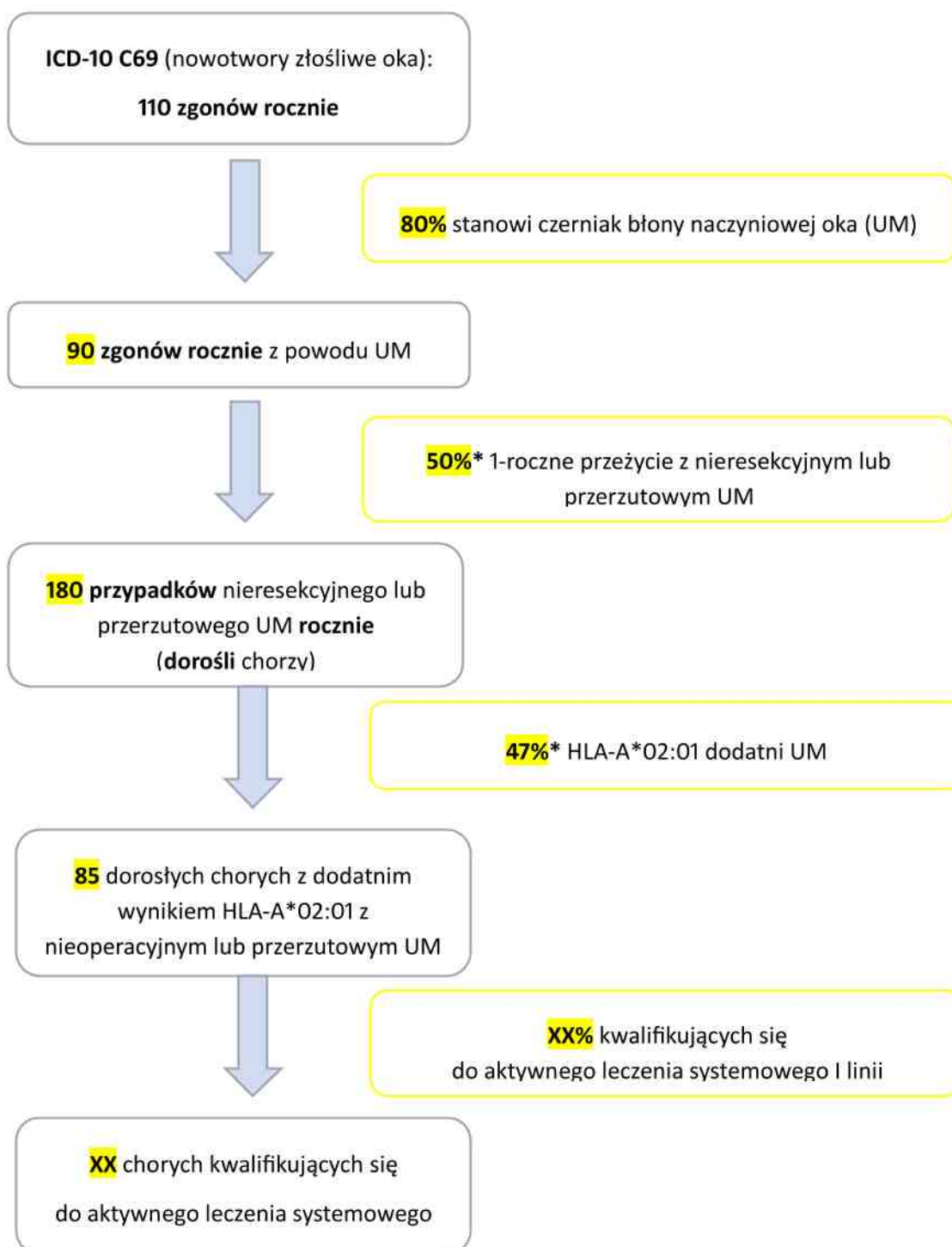
Prosimy o niezostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Imię i nazwisko, tytuł naukowy	
Nazwa reprezentowanego ośrodka	
Podpis	

Populacja docelowa

Prosimy o wskazanie odsetka (lub liczby) chorych w kolejnych wierszach poniższej tabeli w celu oszacowania liczebności populacji docelowej (dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), kwalifikujący się do aktywnego leczenia systemowego I linii).

Dane do weryfikacji lub uzupełnienia (odsetki oraz wynikająca z nich liczba chorych) zostały wyróżnione **kolorem żółtym**. Szacowanie bazuje na umieralności chorych.



* <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope>.

Prosimy o wskazanie odsetka (lub liczby) chorych w kolejnych wierszach poniższej tabeli w celu oszacowania liczebności populacji docelowej (dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), kwalifikujący się do aktywnego leczenia systemowego I linii).

Dane do weryfikacji lub uzupełnienia (odsetki oraz wynikająca z nich liczba chorych) zostały wyróżnione kolorem żółtym.

Parametr	Rocznie	Źródło
Liczba chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka, tj. naczyniówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4)	480	600 ICD-10 C69 (KRN) * 80% (Singh 2011 i NICE final scope) ⁵
Odsetek dorosłych chorych wśród chorych na UM	XX%	opinia
Liczba dorosłych chorych z UM	XX	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	XX%	opinia
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	XX	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	47%	NICE final scope
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	XX	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	XX%	opinia
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	XX	Iloczyn powyższych

Komentarz:.....

⁵ Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 16.05.2022 r.]. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1881-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21704381. National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma. Final scope. Appendix B. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope> [dostęp 15.04.2022 r.].

Struktura aktywnego leczenia systemowego I linii

Mając na uwadze populację docelową wskazaną w poprzednim pytaniu, prosimy o określenie częstości stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w I linii aktywnego leczenia (tj. z pominięciem chorych, którzy otrzymują BSC).

W ramach struktury aktualnej praktyki klinicznej wymieniono najczęściej stonowane opcje terapeutyczne. Pominięto leki o spodziewanym niewielkim udziale w rynku.

Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, kwalifikujący się do leczenia systemowego I linii					
AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (BEZ tebentafuspu)			SPODZIEWANA PRAKTYKA KLINICZNA (dostępność tebentafuspu)		
	I rok	II rok		I rok	II rok
tebentafusp	0%	0%	tebentafusp	XX%	XX%
dakarbazyne w monoterapii (1000 mg/m ² co 3 tyg.)	XX%	XX%	dakarbazyne w monoterapii (1000 mg/m ² co 3 tyg.)	XX%	XX%
dakarbazyne w schematach wielolekowych (jakie schematy XX, dawkowanie XX)	XX%	XX%	dakarbazyne w schematach wielolekowych (jakie schematy XX, dawkowanie XX)	XX%	XX%
paklitaksel (dawkowanie XX)	XX%	XX%	paklitaksel (dawkowanie XX)	XX%	XX%
inne (jakie leki + dawkowanie?)	XX%	XX%	inne (jakie leki + dawkowanie?)	XX%	XX%
Łącznie	100%	100%	Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania niezerowych odsetków **paklitakselu** (lub innych nierefundowanych leków w UM) prosimy o wskazanie, jak jest rozliczany koszt leku, który formalnie nie jest refundowany we wskazaniu C69 Nowotwory oka.

.....
.....
.....

Komentarz:

.....
.....
.....
.....
.....

PYTANIE 1:

W badaniu klinicznym w ramieniu komparatora stosowano chemio- i immunoterapię, uznając ich skuteczność za porównywalną. Prosimy o ocenę, czy takie podejście jest aktualnie uzasadnione, tj. o odpowiedź na następujące pytanie: czy można przyjąć, że skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w leczeniu UM są zbliżone do skuteczności immunoterapii?

ODPOWIEDŹ:

PYTANIE 2:

Czy można przyjąć, że skuteczność aktualnie stosowanych schematów chemioterapii (np. dakarbazyna i paklitaksel) w leczeniu UM jest podobna?

ODPOWIEDŹ:

Leczenie kolejnych linii

Prosimy o zdefiniowanie odsetków najczęściej stosowanych terapii (w tym BSC) w ramach leczenia kolejnych linii (tj. po przerwaniu I linii leczenia; tabela poniżej).

Terapia w ramach leczenia kolejnych linii	Po przerwaniu leczenia I linii	
	tebentafuspem	chemioterapią
Brak aktywnego leczenia (BSC)	XX%	XX%
Chemioterapia (lek + dawkowanie)	XX%	XX%
Chemioterapia (lek + dawkowanie)	XX%	XX%
Inne (jakie?)	XX%	XX%

Komentarz:.....
.....
.....
.....
.....

Pozostałe

PYTANIE 1 (badanie w kierunku HLA-A*02:01):

Jak w praktyce są rozliczane testy w kierunku HLA-A*02:01? Jeśli w ramach hospitalizacji JGP to jakiej?

ODPOWIEDŹ:

PYTANIE 2 (podanie tebentafuspu):

Czy wszystkie dawki tebentafuspu będą podawane w ramach hospitalizacji? Czy 4 i kolejne dawki będą podawane w trybie ambulatoryjnym?

ODPOWIEDŹ:

Dziękujemy za udział w ankiecie!

9.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonych systemowo), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonych systemowo), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonych systemowo), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Wprowadzenie finansowania tebentafuspu w analizowanym wskazaniu wymaga utworzenia (a właściwie przywrócenia) programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie tebentafuspu do odrębnej grupy limitowej (takiej jak poprzednio) w ramach katalogu B. Nie zidentyfikowano innych regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 42. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków 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?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera 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?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera 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?	3.1.5, 3.4, 3.5 (podrozdziały), 3.8	Tak
9	Czy zawiera 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	3.1 (podrozdziały), 3.2, 3.3, 3.4, 3.5	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	(podrozdziały), 3.6, 3.7, 3.8	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	tak
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.2	Tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.3	Tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

10 Spis rysunków

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant i scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	40
Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	42
Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	43
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	45
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	46
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	48
Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant i scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	51
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	52
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy, scenariusz minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	54
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	55
Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	57
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	58

11 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Kimmtrak® (bez RSS).	11
Tab. 3. Proponowana cena preparatu Kimmtrak® z RSS.	11
Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (badanie ankietowe).....	13
Tab. 5. Oszacowanie wielkości populacji osób dla wskazania ICD-10: C69, na podstawie KRN według opracowania własnego AOTMiT (AOTMiT Kimmtrak).....	14
Tab. 6. Liczebność populacji docelowej (badanie ankietowe).	15
Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	17
Tab. 8. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	18
Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla tebentafuspu.	18
Tab. 10. Scenariusze rozpatrywane w analizie – liczebność chorych i struktura.	21
Tab. 11. Schemat dawkowania interwencji i komparatora.	22
Tab. 12. Średnia powierzchnia ciała.	22
Tab. 13. Mediana czasu do przerwania leczenia w populacji ITT w obu punktach odcięcia.	22
Tab. 14. Czas leczenia przyjęty w analizie.*.....	23
Tab. 15. Koszt tebentafuspu.....	23
Tab. 16. Koszt dakarbazyny wg Obwieszczenia MZ.	24
Tab. 17. Koszty podania leków.	26
Tab. 18. Koszt testu HLA-A*02:01 w ramieniu tebentafuspu.	27
Tab. 19. Koszty terapii w kolejnych liniach.	28
Tab. 20. Koszty stanów zdrowia.	29
Tab. 21. Koszty opieki końca życia (jednorazowy).....	29
Tab. 22. Odsetek pacjentów leczonych z powodu zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.....	30
Tab. 23. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.	31
Tab. 24. Odsetki zdarzeń niepożądanych włączonych do modelu.*	33
Tab. 25. Średni ważony koszt zdarzeń niepożądanych według ramienia leczenia	34
Tab. 26. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	35
Tab. 27. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.*.....	39
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant i scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	40
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	41

Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	42
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	44
Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	46
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	47
Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	49
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant i scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	50
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	52
Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	53
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	54
Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy, scenariusz maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	56
Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant uzupełniający, scenariusz podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	57
Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	59
Tab. 42. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	79

12 Piśmiennictwo

Analiza ekonomiczna	Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2026.
Analiza kliniczna	Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza kliniczna. Warszawa, 2026.
Analiza problemu decyzyjnego	Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2026.
AOTMiT 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Biuro Prezesa. Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C 69). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-BP-430-1/2014. Warszawa, 21 sierpnia 2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/RPT/AOTM-BP-430-1_2014_treosulfan_C69.pdf [dostęp 07.04.2022 r.].
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
AOTMiT BIP	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp: 08.11.2025 r.].
AOTMiT Kimmtrak	Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 9/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.
Carvajal 2017	Carvalaj RD, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol 2017;101:38-44. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034.
CCA 2024	Weis 2024, et al. Management of Uveal Melanoma: Updated Cancer Care Alberta Clinical Practice Guideline. Curr. Oncol. 2024, 31(1), 24-41; https://doi.org/10.3390/curroncol31010002 .
EDF/EADO/EORTC 2024	Garbe C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. European Journal of Cancer 2025;215:115-153.
EMA report	European Medicines Agency. Kimmtrak (tebentafusp). Assessment report. 24 February 2022. EMA/206916/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 15.06.2022 r.].
EURACAN 2019	Piperno-Neumann S, et al. Uveal Melanoma: A European Network to Face the Many Challenges of a Rare Cancer. Cancers 2019, 11, 817; doi:10.3390/cancers11060817.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. https://stat.gov.pl/ [dostęp 05.11.2025 r.].
Hassel 2023	Hassel, J. C., et al. (2023). "Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma." New England Journal of Medicine 389(24): 2256-2266.
Immunocore	Immunocore. News Release Details. European Commission Approves KIMMTRAK® (tebentafusp) for the treatment of unresectable or metastatic uveal melanoma.

	4 April 2022. https://ir.immunocore.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-kimmtrakr-tebentafusp-treatment [dostęp 09.06.2022 r.].
Interna MP	Interna – mały podręcznik. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.3 . [dostęp 07.04.2021 r.].
Kimmtrak 2024	██████████ Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Kontekst kliniczny. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 29 marca 2024 r.
Kimmtrak ChPL	European Medicines Agency. Kimmtrak (tebentafusp). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/ [dostęp 09.06.2022 r.].
KMO 2024	Rutkowski P, i in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka skóry 11.2024 r., Wersja 2. Krajowy Ośrodek Monitorujący, https://kom.nio.gov.pl/czerniak-i-inne-nowotwory-skory [dostęp 03.10.2025 r.].
Krantz 2017	Krantz BA, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2017;11 279-289.
KRN raporty	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 16.05.2022 r.]
Nathan 2021 (MCgp100-202)	Nathan P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2021;385:1196-206.DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma: Uveal. Version 1.2026.
NICE 2015a	NICE (2015a) TA366 Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. https://www.nice.org.uk/guidance/ta366 . Accessed 15th December 2021
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428/documents [dostęp: 22.07.2022 r.]
NICE 2022	(2022). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.
NICE 2024	(2024). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.
NICE ACD	National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428/documents [dostęp: 22.07.2022 r.]
NICE final scope	National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma. Final scope. Appendix B. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope [dostęp 15.04.2022 r.].
Nshimiyimana 2018	Nshimiyimana R, et al. Pilot study of anxiety, depression, and quality of life in patients with the diagnosis of metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> 2018;29(8):1550P.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.,

	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 24.02.2025 r.].
Priorytety MZ	Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych; https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf ; oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych; http://g.ekspert.infor.pl/p/_dane/akty_pdf/DZU/2021/330/2144.pdf [dostęp: 24.02.2026 r.].
Protokoły NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności i komunikaty. Leczenie Czerniaka Błony Naczyniowej Oka. Protokoły z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka. 07-04-2025, https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/leczenie-czerniaka-blony-naczyniowej-oka,228.html [dostęp 27.01.2026 r.].
PTO 2022	Rutkowski P, Romanowska-Dixon B, Markiewicz A, et al. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka - zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72 (Ahead of print).
Radivoyevitch 2021	Radivoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Uveal melanoma: Long-term survival. PLoS One. 2021 May 18;16(5):e0250939. doi: 10.1371/journal.pone.0250939. eCollection 2021.
Rantala 2022	Rantala ES, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier, Progress in Retinal and Eye Research (2022), doi: https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041 .
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rutkowski 2024	Rutkowski P, et al. Advances in the therapeutic management of metastatic uveal melanoma including real-world experience with tebentafusp. Oncol Clin Pract 2025;21(4):317-324. DOI: 10.5603/ocp.101199.
Singh 2011	Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1881-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21704381.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 24.02.2026 r.].
Umowy FNZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 24.02.2026 r.].
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r.w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 poz. 907).
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 24.02.2026 r.].