




Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia refundacji ipilimumabu
(preparat Yervoy™) w ramach
terapeutycznego programu
zdrowotnego w leczeniu pacjentów
z zaawansowanym czerniakiem



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services*
Sp. z o. o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	5
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	6
3. STRESZCZENIE	7
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
4.1. Cel analizy	8
4.2. Metodyka i założenia	8
4.2.1. Kryteria włączenia/wyłączenia do TPZ	8
4.2.2. Populacja.....	10
4.2.3. Populacja docelowa	12
4.2.4. Perspektywa	14
4.2.5. Horyzont czasowy	15
4.2.6. Źródła danych.....	15
4.2.7. Porównywane scenariusze	16
4.2.8. Udziały w rynku.....	16
4.2.8.1. Scenariusz „istniejący”	16
4.2.8.2. Scenariusz „nowy”.....	18
4.2.9. Zużyte zasoby.....	19
4.2.10. Koszty.....	19
4.2.11. Koszty leków	19
4.2.12. Koszty podania leków	23
4.2.13. Koszty monitorowania	24
4.2.14. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	25
4.2.15. Zestawienie kosztów	33
4.2.16. Dyskontowanie	33
4.2.17. Współczynnik <i>compliance</i>	33
4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	33
4.4. Analiza scenariuszy skrajnych.....	35
4.4.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych	35
4.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych.....	36
4.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	38
4.6. Aspekty społeczne i etyczne	38
4.7. Wyniki i wnioski końcowe	40
5. ZAŁĄCZNIK.....	41
6. SPIS TABEL	42
7. SPIS WYKRESÓW	44
8. PIŚMIENNICTWO	45

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	analityk	✓ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	analityk	✓ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	ekspert medyczny	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej





Data zakończenia głównej części analizy: czerwiec 2011 r.

Data wprowadzenia ostatecznych poprawek do analizy: styczeń 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ASDK	ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
■	
■	
DDD	zalecana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
■	
IPI	ipilimumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
■	
RTG	badanie radiologiczne
TK	tomografia komputerowa
TPZ	terapeutyczny program zdrowotny
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel

Celem niniejszej analizy jest oszacowanie wpływu refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™), w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych

(TPZ) w leczeniu zaawansowanego czerniaka, na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia.

Analizę wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

Metodyka

W analizie oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach TPZ w leczeniu czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stadium zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dwóch lat (2012-2013). Populację kwalifikującą się do leczenia ipilimumabem oszacowano na [REDACTED] pacjentów w roku 2012 i [REDACTED] pacjentów w roku 2013.

Porównano koszty następujących scenariuszy:

- „scenariusz istniejący” – [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]; przy braku refundacji ipilimumabu;

- „scenariusz nowy” – całkowite zastąpienie [REDACTED] ipilimumabem refundowanym w ramach TPZ.

W celu zbadania wpływu zmian przyjętych założeń na wyniki analizy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych – minimalnego oraz maksymalnego.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy™ w ramach TPZ, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie zaawansowanego czerniaka [REDACTED]

[REDACTED] Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że wielkości te wahają się w granicach:

[REDACTED] w drugim roku obranego horyzontu czasowego. Rzeczywisty wpływ na system ochrony zdrowia zależeć będzie przede wszystkim od [REDACTED]

Należy podkreślić, że refundacja, [REDACTED], wiąże się

również ze znacznymi profitami. Dotyczy to zarówno pacjentów chorych na czerniaka, dla których nie ma alternatywnego i skutecznego leczenia, jak również całego społeczeństwa, dla którego życie i zdrowie chorych na czerniaka przynosi wymierne korzyści. Zaawansowany czerniak jest częstą przyczyną zgonów ludzi młodych, którzy poprzez swoją produktywność oraz wychowywanie potomstwa stanowią ważną składową społeczeństwa. Pozostawienie bez możliwości leczenia tak ważnej grupy ludzi stanowiłoby utratę ich potencjału, który ma ogromną wartość, a który trudno porównywać z finansowymi kosztami leczenia.

4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia programu terapeutycznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

1.2. Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono według wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1 z kwietnia 2009 [1]. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel 2007* (plik BIA_Ipilimumab.xlsm).

1.2.1.1. Kryteria włączenia/wyłączenia do TPZ

Na podstawie informacji, otrzymanej od firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*, określono następujące kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z programu terapeutycznego.

Kryteria włączenia do programu

[Redacted content]

[Redacted text block]

Kryteria wyłączenia z programu

[Redacted text block]



1.2.1.2. Populacja

Częstość zachorowań na czerniaka jest bardzo zróżnicowana. Najwyższy współczynnik zachorowań stwierdzany jest w Australii (40 do 60 zachorowań rocznie na 100 tys. mieszkańców), natomiast najniższy w Japonii (0,2 zachorowań rocznie na 100 tys. mieszkańców). W Polsce czerniak jest stosunkowo rzadkim nowotworem, niemniej jednak, obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowań wynoszący 2,6% rocznie dla mężczyzn i 4,4% dla kobiet [2].

Poniżej przedstawiono dane Centrum Onkologii w Warszawie [3] na temat rocznych rozpoznań czerniaka skóry [ICD-10: C43] w Polsce u pacjentów powyżej 19 roku życia. Z powodu faktu, iż dane Centrum Onkologii zostały przedstawione w sposób uniemożliwiający precyzyjne określenie liczby zachorowań na czerniaka osób w przedziale wiekowym 18-19 lat (grupa wiekowa 15-19 lat potraktowana łącznie), na potrzeby analizy pominięto liczbę zdiagnozowanych przypadków spośród tej grupy wiekowej. To ograniczenie analizy nie spowoduje znaczących zmian, gdyż liczba zachorowań na czerniaka wśród osób poniżej 20 roku życia lat jest bardzo niewielka [3].

W analizie wykorzystano jedynie dane dotyczące rozpoznania ICD-10: C43. Nie uwzględniono rozpoznania ICD-10: D03, gdyż dotyczy ono czerniaka *in situ*, który nie jest wskazaniem do stosowania ipilimumabu.

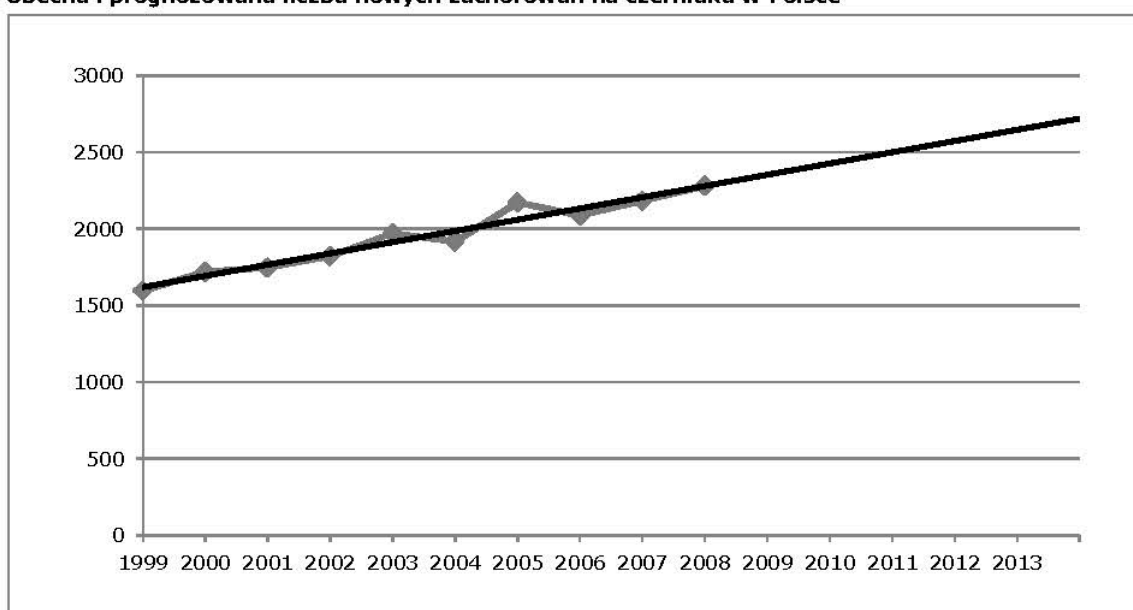
Tabela 1.
Całkowita liczba pacjentów powyżej 19 r.ż. rocznie diagnozowanych na czerniaka (ICD-10: C43).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1999	714	882	1 596
2000	765	954	1 719
2001	797	950	1 747
2002	819	1 003	1 822
2003	897	1 074	1 971
2004	897	1 019	1 916
2005	979	1 193	2 172

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2006	992	1 095	2 087
2007	1 055	1 127	2 182
2008	1 048	1 232	2 280

Powyższe dane wykorzystano do oszacowania wielkości populacji chorych na czerniaka w kolejnych latach.

Wykres 1.
Obecna i prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka w Polsce



Do prognozy zachorowalności na czerniaka wykorzystano linię trendu liniowego o równaniu

$$y=73,28 x + 1546,13,$$

gdzie współczynnik determinacji $R^2=0,945$. W analizie scenariuszy skrajnych przetestowano inne trendy prognozy liczby zachorowań na czerniaka.

Na podstawie powyższych prognoz oszacowano populację chorych na czerniaka, we wszystkich stadiach zaawansowania łącznie, w kolejnych latach.

Tabela 2.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka w Polsce

Rok	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem
2009	2 352
2010	2 425
2011	2 499

Rok	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem
2012	2 572
2013	2 645

W chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak ma charakter zmiany miejscowej, u 15% jest w stadium regionalnego zaawansowania, a u 5% czerniak jest w stadium uogólnienia [4].

Tabela 3.
Liczba nowych zachorowań na czerniaka w podziale na stopnie zaawansowania

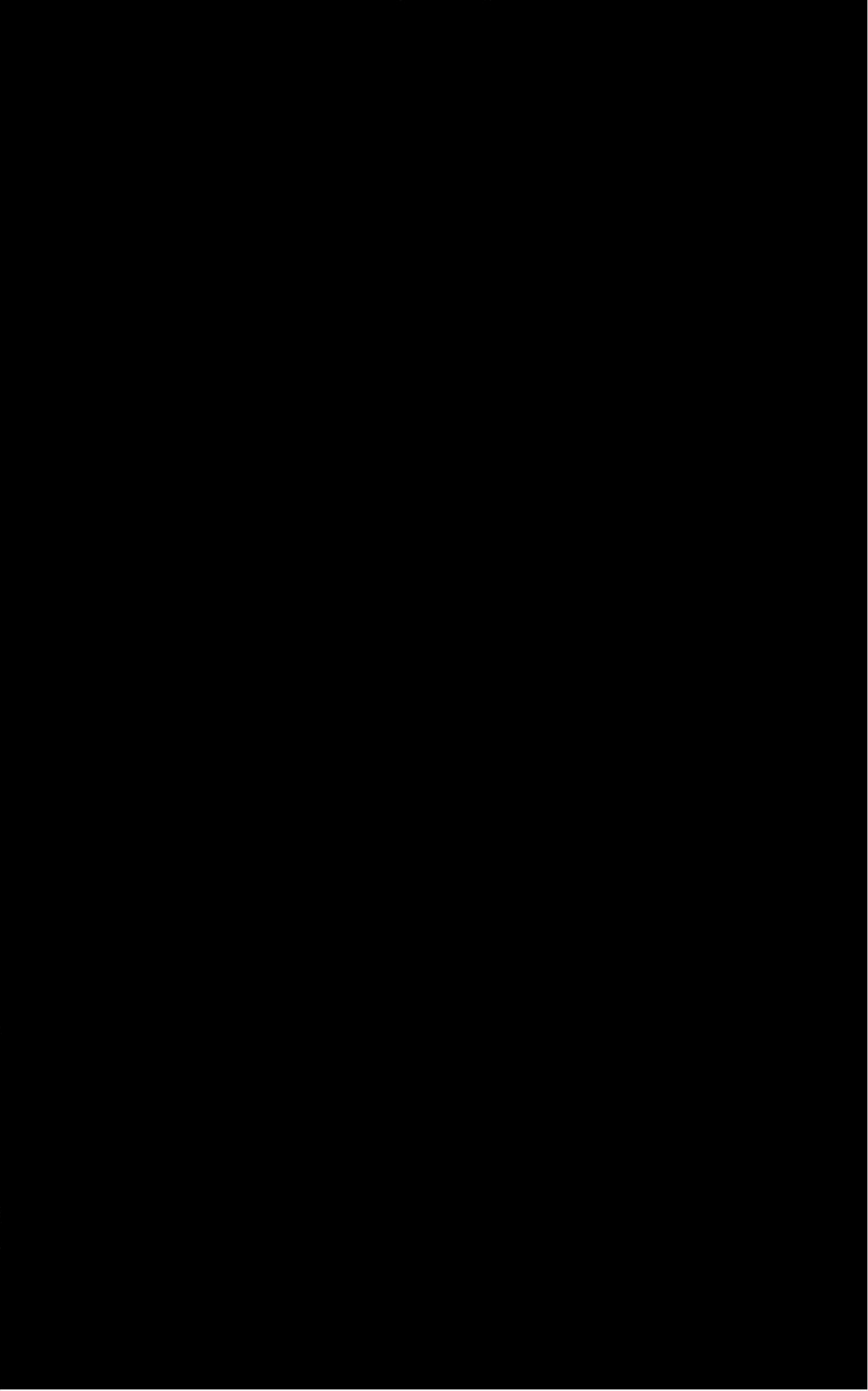
Rok	Pacjenci z czerniakiem		
	bez przerzutów do węzłów chłonnych	w stadium regionalnego zaawansowania	w stadium uogólnienia
2009	1 882	353	118
2010	1 940	364	121
2011	1 999	375	125
2012	2 058	386	129
2013	2 116	397	132

1.2.1.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania III i IV po zakończeniu niepowodzeniem wcześniejszej farmakoterapii, którzy kwalifikowani są do kolejnego rzutu leczenia aktywnego [5]. Tworzą ją zarówno nowo zdiagnozowani pacjenci w zaawansowanych stadiach choroby, jak również ci, u których nastąpiła progresja choroby z niższych stanów.

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

34



W powyższym schemacie kolorem czerwonym zaznaczono grupy pacjentów, którzy stanowią będą populację docelową kwalifikującą się do TPZ ipilimumabem.

Wg eksperta medycznego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pełny zakres podanych powyżej odsetków testowano w wielokierunkowej analizie wrażliwości – analizie scenariuszy skrajnych.

[REDACTED]

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

Zdaniem eksperta, spośród osób, u których wystąpiły przerzuty ok. 80% zostanie poddanych aktywnemu leczeniu farmakologicznemu. Z tej grupy, około 50-60% zostanie poddanych leczeniu II linii za pomocą ipilimumabu. W analizie podstawowej założono, że odsetek ten wynosi 55%, a wartości 50% i 60% wykorzystano w analizie scenariuszy skrajnych.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

1.2.1.4. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) w leczeniu II rzutu zaawansowanego czerniaka przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy uzależniony jest sposobem finansowania świadczeń gwarantowanych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych.

Pomimo faktu, iż czerniak w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, jest chorobą nierokującą długiego przeżycia pacjentów, w niniejszej analizie nie uwzględniono potencjalnych kosztów społecznych, które może powodować. Spowodowane jest to brakiem wiarygodnych danych odpowiadających warunkom polskim, na podstawie których byłoby możliwe przeprowadzenie takiej analizy.

1.2.1.5. Horyzont czasowy

Analizę wpływu refundacji ipilimumabu na system ochrony zdrowia przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013). Ze względu na nieznaczne tempo wzrostu zachorowalności na zaawansowanego czerniaka, przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Yervoy™ w ramach TPZ.

1.2.1.6. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oszacowano na podstawie danych Centrum Onkologii [3], dotyczących liczby zachorowań w podziale na kody rozpoznań (C43-czerniak złośliwy skóry). W określeniu populacji docelowej wykorzystano opinię eksperta medycznego.

W celu obliczenia kosztów leczenia zaawansowanego czerniaka w stopniu III i IV po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, kosztów monitorowania pacjentów oraz leczenia działań niepożądanych wykorzystano następujące źródła danych:

- Załącznik 1g do Zarządzenia Nr 65/2009 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne [6]
- „Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” oraz „Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia” (Załączniki 1 i 2 do zarządzenia Nr 5/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 lutego 2011 r.) [7];
- Informator o zawartych umowach NFZ; stan na 8 marca 2011 r. [8];
- Optymalizator JGP [9];
- „Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych” (Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 62/2009/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 listopada 2009 r.) [10];
- „Powszechne kryteria terminologiczne do zdarzeń niepożądanych”, wersja 3,0 (Załącznik nr 7 do Zarządzenia nr 18/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2009) [11];
- Załączniki nr 2 i 3 do Zarządzenia nr 32/2010/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 lipca 2010 [12, 13];
- Informator o lekach MZ, <http://www.bil.aptek.pl/>; stan na 21 marca 2011 r. [14];
- Publikacje opisujące badania z wykorzystaniem schematów terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka [15, 16, 17, 18];

- Literatura medyczna dotycząca omawianej jednostki chorobowej [19, 20];
- Raport TNS Pentor, Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia; Dąbrowska B., luty 2011 [21]

Opinia eksperta medycznego –

Informacje dotyczące powierzchni ciała zaczerpnięto z brytyjskich badań [22], a dane na temat średniej masy ciała uzyskano z wyników badań ankietowych na temat „Waga i nadwaga Polaków” [23].

Dane dotyczące kosztów leczenia ipilimumabem, w szczególności cenę produktu, uzyskano od producenta leku - firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.*

1.2.1.7. Porównywane scenariusze

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

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji ipilimumabu (leku Yervoy™);
- scenariusza „nowego”, w którym zostaje utworzony terapeutyczny program zdrowotny leczenia za pomocą ipilimumabu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w stopniu III i IV po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z utworzenia nowego TPZ dla preparatu Yervoy™.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w analizie scenariusza minimalnego i maksymalnego opisano w rozdziale 1.4.1.1.

1.2.1.8. Udziały w rynku

4.1.1.1. Scenariusz „istniejący”

Nie istnieją wytyczne rekomendujące jakikolwiek sposób leczenia zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Zalecaną metodą leczenia pacjentów z uogólnionym czerniakiem jest włączanie ich do badań klinicznych [2]. Z przeprowadzonego przez firmę TNS Pentor badania „Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia” [21] na grupie 40 lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentów z przerzutowym czerniakiem wynika, że w drugim rzucie leczenia stosowane są

Wyniki badania wskazują, że drugi i kolejne rzuty terapii są traktowane, jako leczenie niestandardowe i, w miarę możliwości, pacjenci kierowani są do udziału w prowadzonych badaniach

klinicznych. Brak standardowego sposobu leczenia pacjentów w nieoperacyjnym III oraz IV stadium zaawansowania czerniaka potwierdza również [REDACTED].

Wg opinii eksperta medycznego, [REDACTED], obecnie w Polsce w leczeniu chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania III i IV, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, najczęściej stosuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Poniższy wykres przedstawia założone w scenariuszu istniejącym analizy udziały w rynku rozważanych schematów leczenia.

Wykres 2.



4.1.1.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” założono, że po wprowadzeniu refundacji ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu czerniaka w nieresekcyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu zostaną do niego włączeni. Oznacza to, że preparat Yervoy™ w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka, co zostało graficznie przedstawione na poniższym wykresie.

Wykres 3.

Założone udziały w rynku udziału terapii – scenariusz nowy



Natychmiastowe zastąpienie obecnie stosowanych schematów leczenia terapią ipilimumabem przyjęto z powodu braku innej, skutecznej opcji terapeutycznej. Założenie takie wydaje się mieć potwierdzenie w wynikach badania Pentor [21], które wskazują na gotowość lekarzy do stosowania ipilimumabu - o ile będzie on w Polsce refundowany.

1.2.1.9. Zużyte zasoby

W celu wyznaczenia zużycia zasobów, wynikającego z leczenia z udziałem ipilimumabu oraz uwzględnionych schematów terapeutycznych z nim konkurujących, posłużono się roczną liczbą pacjentów populacji docelowej oraz udziałem w rynku rozważanych schematów leczenia, w scenariuszu istniejącym oraz nowym.

Szacowaną liczbę pacjentów dla „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

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

1.2.1.10. Koszty

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono koszty związane z refundacją ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu czerniaka w stopniu zaawansowania III i IV po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Uwzględniono koszty, które najbardziej wpływają na wydatki płatnika tj. koszty ipilimumabu oraz leków podawanych w obecnie stosowanych schematach leczenia, koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy (BIA_Ipilimumab.xlsm).

1.2.1.11. Koszty leków

IPILIMUMAB

Informację o cenie ipilimumabu otrzymano od producenta leku, firmy BMS. Cena jednej fiołki zawierającej 50 mg leku została wyznaczona na poziomie [REDACTED], a cena fiołki zawierającej 200 mg ipilimumabu wynosi [REDACTED].

Tabela 9.

Ipilimumab przyjmowany jest w dawce 3 mg/kg masy ciała, tak więc ilość zużytego leku zależy od masy ciała pacjenta. Aby trafnie oszacować faktyczne zużycie ipilimumabu wykorzystano dane dotyczące średniej masy ciała Polaków [23]. Poniższa tabela przedstawia podział populacji w zależności od wagi wraz z ilością ipilimumabu potrzebną do terapii oraz jego kosztem.

Tabela 10.**Wymagana ilość ipilimumabu i jego koszt w zależności od masy ciała pacjentów**

Zakres wagowy [kg]	Średnia waga w danym zakresie [kg]	Wymagana liczba dawek 3 mg	Liczba opakowań: 200 mg	Liczba opakowań: 50 mg	Koszt [PLN]	Odsetek populacji z daną wagą	Skorygowany odsetek populacji z daną wagą
<50	43	129	0	3		4,7%	4,70%
51-55	53	159	0	4		6,4%	6,41%
56-60	58	174	0	4		11,7%	11,71%
61-65	63	189	0	4		11,7%	11,71%
66-70	68	204	1	1		14,2%	14,21%
71-75	73	219	1	1		15,5%	15,52%
76-80	78	234	1	1		11,2%	11,21%
81-85	83	249	1	1		8,0%	8,01%
86-90	88	264	1	2		7,0%	7,01%
91-95	93	279	1	2		3,5%	3,50%
96-100	98	294	1	2		3,0%	3,00%
≥100	125	375	1	4		3,0%	3,00%

Z powodu faktu, że po otwarciu fiolki ipilimumab jest zdalny do użycia jedynie przez 24 godziny założono, że niewykorzystana ilość leku nie jest wykorzystywana w leczeniu innego pacjenta.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecane jest podanie czterech dawek ipilimumabu [5]. Na podstawie powyższych danych obliczono łączny koszt ipilimumabu, który dla 4 dawek leczenia (1 pełny cykl) wynosi

Zgodnie z badaniem klinicznym *Hodi 2010* [15] nie wszyscy pacjenci w rzeczywistości przyjmują pełny cykl terapii. Powodem braku kontynuacji leczenia najczęściej jest progresja

choroby. Zgodnie z ww. badaniem 67,2% pacjentów biorących w nim udział przyjęła cały planowy cykl leczenia (4 dawki ipilimumabu). Na podstawie szczegółowych danych z badania klinicznego otrzymanych od zleceniodawcy w poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którzy przyjęli, odpowiednio, jedną, dwie, trzy lub cztery dawki ipilimumabu (dokument został opublikowany w sierpniu 2011 roku [24]). Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA_ipilimumab.xlsm załączonym do analizy.

Tabela 11.
Liczba pacjentów oraz przyjętych przez nich dawek ipilimumabu

Liczba przyjętych dawek ipilimumabu	Liczba pacjentów, którzy przyjęli określoną liczbę dawek	Odsetek pacjentów, którzy przyjęli określoną liczbę dawek
1	10	7,6%
2	16	12,2%
3	17	13,0%
4	88	67,2%
Suma	131	100%

Średnia liczba dawek ipilimumabu przyjęta przez pacjenta skalkulowana na podstawie powyższych danych wynosi 3,4. Przyjmując tak obliczoną średnią liczbę dawek na pacjenta oraz korzystając z wyżej przedstawionych danych na temat ilości podawanego ipilimumabu na podanie oszacowano średni koszt substancji czynnej na pacjenta. Wynosi on [REDACTED] na jednego pacjenta. [REDACTED]. W analizie scenariuszy skrajnych przetestowano również koszt ipilimumabu, biorąc pod uwagę inne wartości masy ciała pacjentów.

OBECNIE STOSOWANE SCHEMATY LECZENIA

Z uwagi na brak wytycznych, w jednoznaczny sposób określających standardowe postępowanie w leczeniu pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, w niniejszej analizie porównano terapię ipilimumabem z najczęściej stosowanymi schematami leczenia. Z przeprowadzonego przez firmę TNS Pentor badania [8] na grupie 40 lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentów z przerzutowym czerniakiem wynika, że w drugim rzucie leczenia stosowne są przede wszystkim [REDACTED]

Przeprowadzone badanie pokazało, że drugi i kolejne rzuty terapii są traktowane, jako leczenie niestandardowe i, w miarę możliwości, pacjenci kierowani są do udziału w prowadzonych badaniach klinicznych. Brak standardowego sposobu leczenia pacjentów w nieoperacyjnym III oraz IV stadium zaawansowania czerniaka potwierdza również [REDACTED]. Zgodnie z opinią eksperta, najczęściej stosowanymi schematami terapii w II rzucie leczenia są:

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne schematy leczenia. Przyjęto, że podanie leku rozliczane jest w ramach hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym

Tabela 12.

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

[Redacted text block]

Wartości podane w nawiasach oznaczają zużycie i koszty wynikające z przyjętych skrajnych wartości powierzchni ciała pacjenta, które przetestowano w ramach analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 13.

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

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

*stan na 07.03.2011

[REDACTED]
[REDACTED] 6 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.2.1.12. Koszty podania leków

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują chemioterapię w trybie szpitalnym. W niniejszej analizie założono, że podawanie ipilimumabu odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem terapeutycznego programu zdrowotnego [6]. [REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 15.

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

* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.1.13. Koszty monitorowania

Podanie chemioterapii w leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem wymaga ciągłego monitorowania przebiegu leczenia. Zgodnie z opinią eksperta medycznego u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do terapii II rzutu przed podaniem chemioterapeutyków konieczne jest wykonanie RTG klatki piersiowej oraz morfologii i biochemii krwi. Badania krwi są następnie powtarzane przed podaniem każdego cyklu leczenia. Poza ww. badaniami, u większości chorych wykonuje się również USG jamy brzusznej oraz tomografię komputerową wybranych obszarów ciała. W niniejszej analizie założono, że w trakcie 4 cykli leczenia badanie USG oraz TK zostanie wykonane średnio jeden raz u pacjenta. Badanie radiologiczne oraz analiza krwi należą do świadczeń rozliczanych w ramach porady (specjalistycznej lub kompleksowej) w poradni onkologicznej. W analizie przyjęto, że pierwsza wizyta pacjenta w poradni przed podaniem chemioterapii jest poradą kompleksową, zaś kolejne to porady specjalistyczne. Badania ultrasonograficzne oraz tomografii komputerowej należą do grupy świadczeń kosztochłonnych i są rozliczane odrębnie. Szacunkowy koszt monitorowania leczenia zaawansowanego czerniaka przedstawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 16.
Koszt porady kompleksowej i specjalistycznej w poradni onkologicznej

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Porada kompleksowa	9	10,32	92,88	[8]
Porada specjalistyczna	4		41,28	

* stan na 08.03.2011

Tabela 17.
Koszt ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Badania ultrasonograficzne-Doppler duplex	15	6,72	100,80	[10]
TK: badanie głowy - bez i ze środkiem kontrastowym (łącznie)	30	8,65	259,50	
TK: innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym (łącznie)	45		389,25	

* stan na 08.03.2011

Tabela 18.
Koszt całkowity monitorowania leczenia

Nazwa świadczenia	Liczba powtórzeń w trakcie terapii	Koszt całkowity świadczenia w trakcie terapii [PLN]
Porada kompleksowa w poradni onkologicznej	1	92,88
Porada specjalistyczna w poradni onkologicznej	3	123,84
Badania ultrasonograficzne-Doppler duplex	1	100,8
Badania tomografii komputerowej (TK)*	1	324,38
Koszt całkowity		641,90

* koszt średni dla TK głowy i innej okolicy anatomicznej

1.2.1.14. Koszty leczenia działań niepożądanych

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem efektów ubocznych zastosowanych leków. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych osiągnie stopień 3 lub 4 według skali WHO konieczne jest zastosowanie leczenia. W przypadku niższych stopni nasilenia, leczenie nie zawsze jest wymagane, zatem w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień ≥ 3) działań niepożądanych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM POKARMOWYM

Do najczęściej występujących efektów ubocznych leczenia nowotworów ze strony układu pokarmowego należą: biegunka, nudności i wymioty oraz zaparcia. W niniejszej analizie założono, że pacjenci, u których wystąpią ww. działania niepożądane będą leczeni ambulatoryjnie. Przyjęto, że chorzy w nieoperacyjnym III stopniu zaawansowania czerniaka oraz w stopniu IV znajdują się pod stałą opieką poradni onkologicznej. Zatem leczenie zaburzeń ze strony układu pokarmowego będzie się odbywało w ramach dodatkowej wizyty specjalistycznej w poradni onkologicznej. Informację o farmakoterapii związanej z leczeniem zaczerpnięto z *Podręcznika postępowania w zaawansowanej chorobie nowotworowej* [20]. Wybrano najtańsze preparaty refundowane pod względem ceny za dzienną dawkę leku (patrz rozdział 5). W poniższej tabeli przedstawiono sposób leczenia ww. działań niepożądanych w warunkach ambulatoryjnych oraz jego koszt jednostkowy (koszt porady – patrz Tabela 16).

Tabela 20.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego leczonych ambulatoryjnie

Działanie niepożądane	Procedury	Koszt leczenia [PLN]	Źródło
-----------------------	-----------	----------------------	--------

Działanie niepożądane	Procedury	Koszt leczenia [PLN]	Źródło
Biegunka	Porada onkologiczna (1x) + loperamid 10 mg/dobę (6 dni)*	46,52	[6, 14, 20]
Nudności i wymioty	Porada onkologiczna (1x) + ondansetron w dawce 8 mg 2 razy dziennie (5 dni)*	122,28	
Zaparcie***	Porada onkologiczna (1x) + lactuloza 30ml/dobę (6 dni)** albo Porada onkologiczna (1x) + czopki glicerynowe 2 mg/na noc (5 dni)**	41,28	

*wybrano najtańszy lek zawierający ondansetron w dawce 8 mg z perspektywy NFZ (stan na 10.03.2011);

**lactuloza oraz czopki glicerynowe nie podlegają refundacji, zatem ich koszt nie wpływa na koszt TPZ;

*** założono równomierne rozłożenie dwóch rodzajów procedur

Poza ww. działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, w wyniku stosowanego leczenia może dojść również do zapalenia okrężnicy. Ze względu na zaawansowany stan pacjentów z czerniakiem, rozważanych w ramach niniejszej analizy założono, że leczenie zapalenia okrężnicy będzie się odbywało w warunkach szpitalnych. Poniżej przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia.

Tabela 21.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia zapalenia okrężnicy

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Zapalenie okrężnicy	F56 Choroby zapalne jelit > 17 r.ż.	K52.1 Toksyczne zapalenie żołądka, jelit i okrężnicy	80	4 080,00	[8, 9]

* stan na 10.03.2011;

BÓL NOWOTWOROWY

Najczęściej występującym objawem zaawansowanej choroby nowotworowej jest przewlekły ból. Objaw ten może mieć różne umiejscowienie, jednak zasady jego leczenia są podobne. Opierają się one na wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia, które bazują na trójstopniowej drabinie analgetycznej [19]. Sposób leczenia przeciwbólowego zmienia się w zależności od stopnia nasilenia bólu. W przypadku bólu o małym natężeniu należy rozpocząć leczenie od leków I stopnia (nieopiodowych, czyli niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol). W razie ich nieskuteczności, należy włączyć do leczenia słabe opioidy z II stopnia (kodeina, tramadol), a następnie silne opioidy (morfina, fentanyl), przy jednoczesnym stosowaniu leków z I stopnia drabiny analgetycznej. Stosowanie się do zaleceń WHO umożliwia kontrolę bólu nowotworowego u około 90% pacjentów [20,19].

W niniejszej analizie założono, że pacjenci z zaawansowanym czerniakiem będą objęci stałą opieką w poradni leczenia bólu (porada specjalistyczna raz w miesiącu). Założono, że pacjenci będą otrzymywać leki przeciwbólowe II lub III stopnia drabiny analgetycznej wraz z jednoczesnym stosowaniem paracetamolu (I stopień) ze względu na znaczne zaawansowanie choroby. Wybrano najtańsze preparaty refundowane pod względem ceny za dzienną dawkę leku [5].

Tabela 22.
Koszt porady specjalistycznej w poradni leczenia bólu

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Porada specjalistyczna	4	8,64	34,56	[8, 10]

* stan na 10.03.2011

Tabela 23.
Dawkowanie i miesięczny koszt leczenia poszczególnymi lekami przeciwbólowymi

Nazwa substancji	Dawkowanie	Ilość dawek na miesiąc	Koszt NFZ*** [PLN]	Źródło
Paracetamol*	500 mg, co 4 godz.	180	0,00	[14]
Tramadol	100 mg, co 12 godz.	60	48,46	
Dihydrokodeina	60 mg, co 12 godz.	60	55,25	
Morfina	od 10 mg, co 8 godz.	90	65,26	
Fentanyl**	1 plaster na 72 godz.	10	115,58	

*lek nierefundowany – koszt paracetamolu nie wpływa na koszt całkowity TPZ;

**pacjent płaci ryczałt za opakowanie w wysokości 3,20 PLN;

***stan na 10.03.2011; koszty leków podane przy założeniu zakupu pełnego opakowania leku niezależnie od liczby potrzebnych dawek

W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują paracetamol, jako lek najczęściej stosowany w I stopniu leczenia bólu [20]. Ze względu na brak danych na temat odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwbólowe założono, iż 50% pacjentów, leczonych przeciwbólowo analgetykami II stopnia będzie przyjmowało tramadol, a 50% - dihydrokodeinę. W przypadku pacjentów stosujących analgetyki III stopnia połowa z nich będzie przyjmowała morfinę, a połowa fentanyl.

Na podstawie powyższych założeń oraz danych przedstawionych w Tabeli 23 określono, że szacunkowy miesięczny koszt leczenia bólu nowotworowego u jednego pacjenta wynosi średnio **176,84 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

ZNUŻENIE

Zgodnie z definicją podaną przez NCCN znużenie (zmęczenie, astenia) to „nietypowe, utrzymujące się, subiektywne poczucie znużenia związane z chorobą nowotworową lub jej leczeniem, zakłócające zwykłe funkcjonowanie” [20]. Stopień 3 znużenia określany jest jako ciężkie zmęczenie, utrudniające czynności dnia codziennego, a 4 stopień określany jest jako upośledzenie [11]. Zmęczenie u pacjentów z chorobą nowotworową może towarzyszyć innym objawom, np. depresji, bólowi, jadłowstrętowi, bezsenności, duszności, lękom, nudnościom, anemii. Głównym celem leczenia zmęczenia jest zmniejszenie stopnia jego nasilenia. W niższych stopniach nasilenia znużenia pomocna może być zmiana trybu życia chorego, w szczególności zalecane jest wykonywanie ćwiczeń fizycznych.

W przypadku znacznego nasilenia dolegliwości konieczne staje się włączenie leczenia farmakologicznego. W zależności od współistnienia innych działań niepożądanych (np. zmniejszenie apetytu, anemia) wdrażane jest odpowiednie leczenie. Według opinii **Dr. Wszechległy**, w przypadku nowotworowego wyniszczenia organizmu (kacheksji), zasadne jest przyjmowanie megestrolu. Biorąc pod uwagę fakt, że rozpatrywane w analizie przypadki występowania znużenia są ciężkimi dolegliwościami, często powiązаныmi z innymi schorzeniami, takimi jak utrata masy ciała, czy też brak apetytu, założono, że leczenie znużenia będzie przeprowadzane w podobny sposób, co wyniszczenie organizmu. W niniejszej analizie przyjęto, że w leczeniu znużenia w stopniu nasilenia ≥ 3 wg skali WHO pacjentom podaje się leki progestagenne zwiększające apetyt, co wpływa na wzrost spożycia kalorii [20]. Koszt leczenia pacjenta z zaawansowanym czerniakiem cierpiącego z powodu znużenia z perspektywy NFZ przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia znużenia

Działanie niepożądane	Procedury	Koszt leczenia [PLN]**	Źródło
Znużenie	Porada onkologiczna (1x) + megestrol 400-800 mg/dobę (przez 2 miesiące)*	625,28	[6, 8, 14, 20]

* w analizie przyjęto średnią dawkę 600 mg/dobę;

** stan na 10.03.2011;

DUSZNOŚĆ

Chemioterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów mogą przyczyniać się do zmniejszenia wydolności oddechowej chorego, a co za tym idzie powodować uczucie duszności. W łagodzeniu objawów duszności najczęściej zalecana jest tlenoterapia oraz farmakoterapia za pomocą leków rozszerzających oskrzela. Dodatkowo mogą być stosowane glikokortykoidy, opioidy oraz benzodiazepiny [20]. Również leki stosowane w leczeniu bólu nowotworowego mogą być ordynowane pacjentom cierpiącym z powodu duszności spoczynkowej (stopień 3 wg skali WHO).

Z uwagi na fakt, że analizowane działanie niepożądane – duszność w stopniu nasilenia ≥ 3 wg skali WHO – dotyczy pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w niniejszej analizie przyjęto, że będzie ono leczone w warunkach szpitalnych. Szacunkowy koszt jednostkowy leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia duszności

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Duszność	D37 Inne choroby układu oddechowego	R06.0 Duszność	36	1 836,00	[8, 9]

*stan na 10.03.2011

NEUROPATIA CZUCIOWA

Najczęstszym zespołem objawów neurologicznych związanych ze stosowaniem chemioterapeutyków w leczeniu nowotworów jest polineuropatia czuciowa, ruchowa lub mieszana

[19]. Neuropatia czuciowa w stopniu nasilenia 3 lub 4 wg skali WHO objawia się silnymi/bardzo silnymi parastezjami oraz znacznym osłabieniem ogólnym. Z uwagi na zaawansowaną postać czerniaka, występującą w analizowanej grupie pacjentów oraz istotnym nasileniem neuropatii czuciowej, w niniejszej analizie założono leczenie tego działania niepożądanego stosowanej chemioterapii w warunkach szpitalnych. W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia neuropatii w warunkach szpitalnych.

Tabela 26.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia neuropatii

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Neuropatia czuciowa	A31 Choroby nerwów obwodowych	G62.0 Polineuropatia wywołana przez leki	30	1 530,00	[8, 9]

*stan na 10.03.2011

INFEKCJE

U chorych z zaawansowanym czerniakiem, leczonych za pomocą chemioterapii może dochodzić do infekcji będących niepożądanym działaniem zastosowanej terapii. Z uwagi na fakt, że w badaniach klinicznych dotyczących analizowanych schematów leczenia nie podano szczegółowo, jakiego typu infekcje występowały u badanych pacjentów, w niniejszej analizie założono, że jest to niepowikłane zapalenie płuc wymagające leczenia w warunkach szpitalnych. Tylko w jednej publikacji [17] opisującej pacjentów stosujących paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną podano informację, o występowaniu gorączki neutropenicznej wśród chorych z infekcjami.

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia infekcji w warunkach szpitalnych.

Tabela 27.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia infekcji

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Infekcje	D48 Zapalenie płuc bez powikłań	J15.9 Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	25	1 275,00	[8, 9]

*stan na 10.03.2011

NIEDOCIŚNIENIE

Leki stosowane w chemioterapii zaawansowanego czerniaka mogą wywołać u pacjenta niedociśnienie tętnicze. Jeżeli zaburzenie występuje w stopniu 3 konieczna jest ciągła (≥ 24 godzinna) terapia, po której najczęściej dochodzi do ustąpienia objawów. Natomiast w przypadku niedociśnienia w 4 stopniu nasilenia wg skali WHO może dojść do upośledzenia czynności narządów koniecznych do życia pacjenta [11]. Z powodu zastosowania ciągłej terapii, mając na uwadze zaawansowany stopień czerniaka u analizowanych pacjentów przyjęto, że niedociśnienie jest leczone w warunkach szpitalnych.

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia.

Tabela 28.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszt leczenia niedociśnienia

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Niedociśnienie	E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	I95.2 Niedociśnienie tętnicze wywołane przez leki	53	2 703,00	[8, 9]

*stan na 10.03.2011

HEMATOLOGICZNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do hematologicznych działań niepożądanych często występujących u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych za pomocą chemioterapii należą: anemia, gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia i granulocytopenia.

Zdaniem eksperta medycznego, **Dr. Piotra Wysockiego**, w przypadku anemii zaleca się kilkugodzinną hospitalizację, celem przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Na koszt tego zabiegu składają się koszty przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz związana z tym zabiegiem hospitalizacja. Analogicznie rozliczany jest, stosowany w przypadku trombocytopenii (małopłytkowości), zabieg przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych. Sposób rozliczania tych świadczeń opisują załączniki nr 1 i 2 do Zarządzenia Nr 17/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. [12, 13].

Tabela 29.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia hematologicznych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Procedura	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Anemia	Przetoczenie koncentratu/ napromienianego koncentratu krwinek czerwonych (5.53.01.0000940) + Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464)	3,2 + 5	418,2	[12,13]
Trombocytopenia	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (5.53.01.0000943) + Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464)	1,6 + 5	336,6	

*stan na 10.03.2011

Zdaniem eksperta, leczenie leukopenii, granulocytopenii oraz neutropenii przeprowadzane jest ambulatoryjnie i polega na podskórnej iniekcji czynników wzrostu G-CSF. W analizie przyjęto, że leczenie tych działań niepożądanych wymaga specjalistycznej wizyty oraz zastosowania klasycznego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów: filgrastimu. Założono, że wystarczy jednorazowa dawka (30 mln j.m.). Koszt leku wynosi 163,37 [14], a cena dla pacjenta wynosi 3,20 (ryczałt).

Konieczność hospitalizacji z powodu granulocytopenii, neutropenii i leukopenii dotyczy jedynie chorych w IV stopniu zaawansowania. Założono, że połowa pacjentów doświadczy III a połowa IV stopnia zaawansowania tych chorób. Sposób rozliczania leczenia szpitalnego gorączki

neutropenicznej oraz IV stopnia zaawansowania wyżej wymienionych chorób określono wykorzystując Optymalizator JGP [9].

W poniższych tabelach przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia hematologicznych działań niepożądanych.

Tabela 30.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia leukopenii, granulocytopenii, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.

Działanie niepożądane	Procedura	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Granulocytopenia /neutropenia /leukopenia: stopień 3	Porada onkologiczna + Filgrastim (r.d.w. – 1 ampułkostrzykawka zawierająca 30mln j.m.)	4 pkt. (porada) + filgrastim	201,47	[6, 8, 14]
Granulocytopenia /neutropenia – stopień 4	D83.8 Inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe (JGP: Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS)	49	2 499,00	[8, 9]
Leukopenia – stopień 4	D68.9 Nieokreślone zaburzenia krzepnięcia (JGP: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia)	11	561,00	
Gorączka neutropeniczna	D83.8 Inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe (JGP: Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS)	49	2 499,00	

*stan na 10.03.2011

ZESTAWIENIE KOSZTÓW LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Na podstawie informacji o rodzaju działań niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem analizowanych schematów chemioterapii oraz częstości ich występowania (Tabela 19), a także korzystając z wyżej przedstawionych danych dotyczących kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych efektów ubocznych, oszacowano średni koszt leczenia przypadający na jednego pacjenta. Zestawienie kosztów związanych z terapią ipilimumabem oraz najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii (wg opinii eksperta medycznego) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4 przypadający na jednego pacjenta

L.p.	Grupy działań niepożądanych				
1.	Problemy dotyczące przewodu pokarmowego	227,05	1,39	25,68	10,48
2.	Ból nowotworowy*	6,75	9,24	-	-
3.	Problemy psychiatryczne	42,96	60,66	25,01	17,87
4.	Problemy dotyczące układu oddechowego	70,08	-	-	-
5.	Problemy dotyczące układu nerwowego	-	205,52	-	43,71
6.	Infekcje	-	104,66	63,75	36,43
7.	Problemy dotyczące układu krążenia	-	-	81,09	-

L.p.	Grupy działań niepożądanych				
8.	Hematologiczne działania niepożądane	12,77	167,84	863,25	173,55
9.	RAZEM	359,60	549,32	1 058,78	282,03

1. biegunka, wymioty, nudności, zaparcia; 2. ból ogólnie, ból brzucha; ból głowy; 3. zmęczenie, w tym utrata apetytu; 4. duszność; 5. neuropatia czuciowa; 7. niedociśnienie; 8. anemia, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, gorączka neutropeniczna;

* koszt leczenia bólu nowotworowego został oszacowany na jednego pacjenta na miesiąc

1.2.1.15. Zestawienie kosztów

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów leczenia pacjenta z czerniakiem w nieresekcyjnym III lub IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, uwzględnianych w scenariuszu istniejącym oraz nowym. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ.

Tabela 32.

1.2.1.16. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

1.2.1.17. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. W literaturze medycznej brak jest informacji na temat niższego *compliance*. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby oraz fakt, że większość leków przyjmowana jest pod nadzorem lekarza, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia).

Przyjmując założenia opisane w rozdziale 1.2 oszacowano całkowity koszt leczenia czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stadium zaawansowania w Polsce w „scenariuszu istniejącym” oraz „nowym” w latach 2012-2013. Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS Excel (plik BIA_Ipilimumab.xlsm). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

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

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy™ w ramach TPZ, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka [REDACTED]

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na budżet NFZ przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4.



1.4. Analiza scenariuszy skrajnych

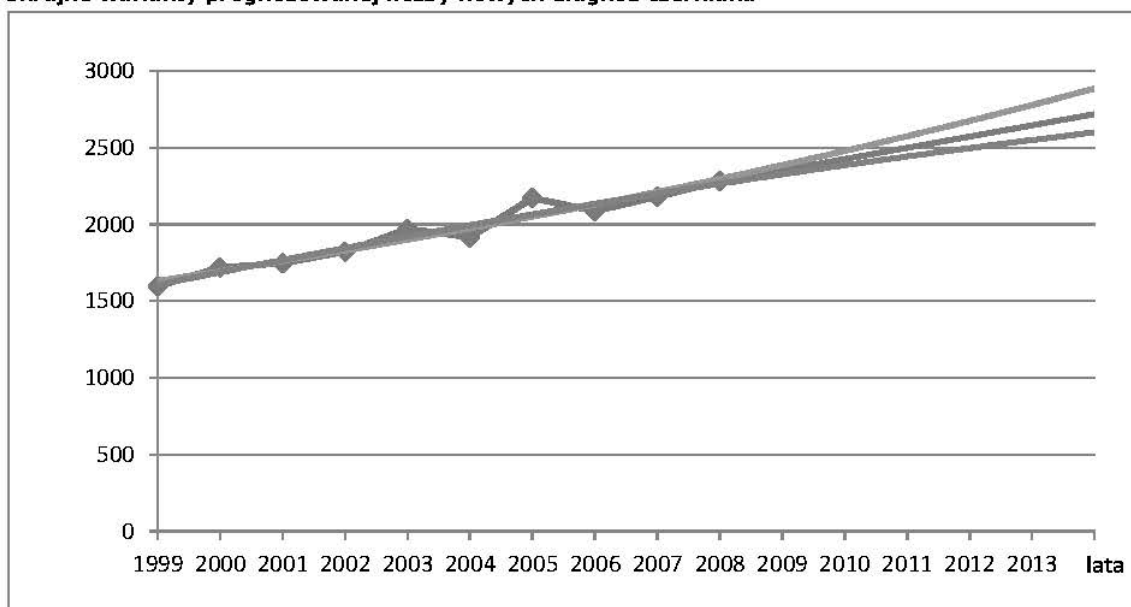
W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny wzrost (scenariusz maksymalny) lub spadek (scenariusz minimalny) wydatków z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

1.4.1.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Istotnym parametrem wpływającym na wielkość wydatków NFZ była populacja pacjentów, którzy po nieudanej farmakoterapii kierowani będą do kolejnego rzutu leczenia czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania.

W analizie podstawowej do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane z Centrum Onkologii [3] oraz liniową linię trendu dla prognozy na kolejne lata. Na podstawie informacji o rocznych liczbach diagnoz czerniaka, oszacowano maksymalną i minimalną wielkość populacji docelowej, wykorzystując skrajne warianty prognoz.

Wykres 5.
Skrajne warianty prognozowanej liczby nowych diagnoz czerniaka



W celu oszacowania minimalnej i maksymalnej wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia za pomocą ipilimumabu w ramach TPZ wykorzystano, odpowiednio, wielomianową oraz wykładniczą linię trendu. Szczegóły dotyczące obu przybliżeń zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka – dane wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych

Scenariusz	Równanie	R ²	Trend
Podstawowy	$y = 73,28x + 1546,13$	0,945	liniowy

Scenariusz	Równanie	R ²	Trend
Minimalny	$y = -1,16x^2 + 86,04x + 1520,63$	0,947	wielomianowy
Maksymalny	$y = 1571,84e^{0,038x}$	0,944	wykładniczy

Oszacowanie wielkości populacji docelowej przyjęte w scenariuszach skrajnych zostało oparte na wyżej przedstawionych liniach trendu oraz na zmianie założeń dotyczących częstości występowania przerzutów u pacjentów z czerniakiem pierwotnie zdiagnozowanym w I i II stopniu zaawansowania. Założenia te porównano z założeniami scenariusza przyjętego w analizie podstawowej i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych

Odsetek pacjentów, u których doszło do przerzutu	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Scenariusz podstawowy
Pacjenci z czerniakiem zlokalizowanym o niskim stopniu nawrotu	10%	15%	12,5%
Pacjenci z czerniakiem zlokalizowanym o wysokim stopniu nawrotu	40%	70%	55%
Pacjenci kwalifikujący się do drugiego rzutu leczenia	50%	60%	55%

Ponadto, w analizie scenariuszy skrajnych rozważono zmianę takich parametrów jak średnia powierzchnia oraz masa ciała pacjentów. W scenariuszu maksymalnym, dla wszystkich pacjentów przyjęto wartość masy ciała, jako średnią masę mężczyzny, a w scenariuszu minimalnym – średnią masę kobiety. Założenia te zostały zestawione w poniższych tabelach.

Tabela 36.
Warianty powierzchni oraz masy ciała przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych [22, 23]

	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Scenariusz podstawowy
Powierzchnia ciała [m ²]	1,71	1,91	1,79
Średnia masa ciała* [kg]	65,12	79,84	72,09

*W analizie scenariuszy skrajnych przyjęto, że wszyscy pacjenci są tej samej masy (65,12 kg lub 79,84 kg), a więc inaczej niż w analizie podstawowej, co zostało przedstawione w rozdziale 1.2.1.12

1.4.1.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Opisane w poprzednim rozdziale zmienne mogą znacząco wpłynąć na wynik analizy. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego. Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, gdyż w całości ponosi on koszty leczenia zaawansowanego czerniaka w ramach TPZ.

1.4.1.2.1 Scenariusz minimalny

Szacunkowe wydatki poniesione przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przy założeniach scenariusza minimalnego, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

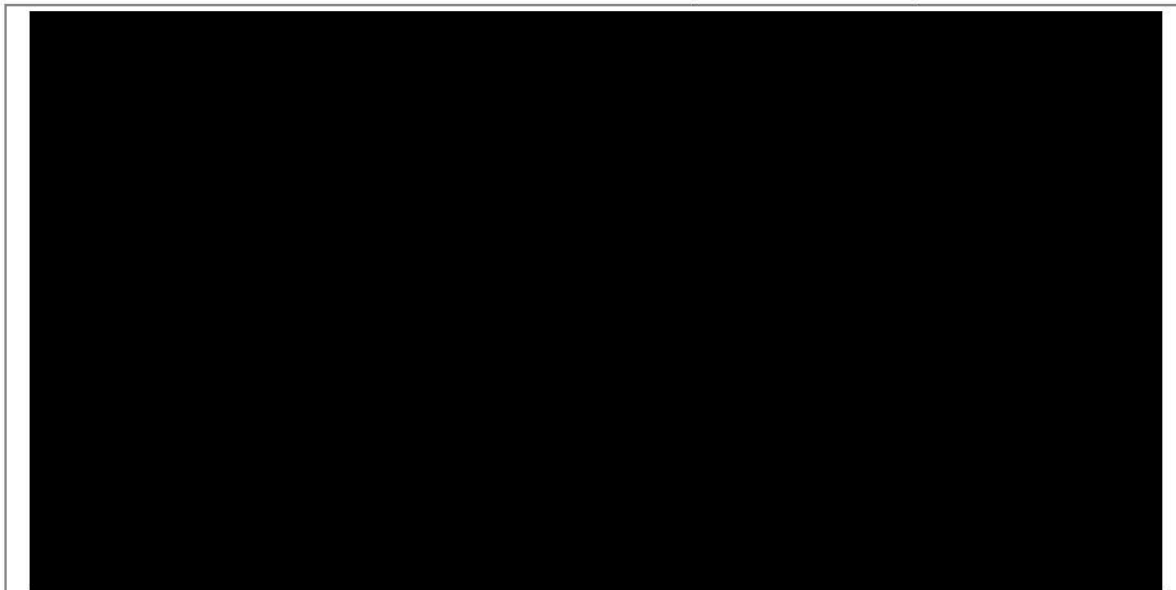
1.4.1.2.2 Scenariusz maksymalny

Wydatki z budżetu NFZ w przypadku utworzenia TPZ wykorzystującego leczenie ipilimumabem, przy założeniach scenariusza maksymalnego, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Wydatki poniesione w kolejnych latach przez Narodowy Fundusz Zdrowia w zależności od przyjętego scenariusza przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6.
Zestawienie wydatków inkrementalnych analizy podstawowej i scenariuszy skrajnych



1.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (US Food and Drug Administration, FDA) dnia 25 marca 2011 zarejestrowała ipilimumab (preparat Yervoy™ firmy Bristol-Myers Squibb) w leczeniu nieoperacyjnego i przerzutowego czerniaka. Rejestracja ta odbywała się w trybie przyspieszonym, gdyż obecnie brak jest skutecznego sposobu leczenia zaawansowanego czerniaka.

Refundacja ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego nie wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami. Lek Yervoy™ podawany byłby w postaci wlewu dożylnego a więc w sposób, w jaki często praktykowane jest podawanie chemioterapii – nie wiązałoby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych. Badania diagnostyczne związane z kwalifikacją do TPZ byłyby podobne do standardowych badań diagnostycznych wykonywanych dla potrzeb chemioterapii, dlatego koszt tych badań nie wpłynąłby w istotny sposób na wydatki płatnika publicznego.

1.6. Aspekty społeczne i etyczne

Czerniak, mimo że nie należy do najczęstszych chorób naszego społeczeństwa, jest poważnym problemem społecznym. Jest chorobą o wysokiej zapadalności i śmiertelności. W Polsce w 2004 roku odnotowano 1 926 zachorowań, a ogólna liczba zgonów wyniosła 945, co stanowi 49% wszystkich zachorowań na czerniaka. Dla porównania, w 2006 roku w Stanach Zjednoczonych zachorowało 62 190 osób, a odnotowano 7 910 zgonów, co stanowi nieco powyżej 10% [26]. Liczba zachorowań w latach 1982-2002 w Polsce zwiększyła się niemal trzykrotnie [4].

Czerniak jest schorzeniem, które w dużym stopniu dotyka ludzi młodych. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w wieku 25-30 lat [27]. Mediana wieku zachorowania jest stosunkowo niska, podobna dla obu płci i wynosi 51 lat [4].

Leczenie chirurgiczne czerniaka zdiagnozowanego we wczesnym stadium rozwoju zazwyczaj kończy się powodzeniem – wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się w granicach 60-90% [4]. Jednakże, zarówno w Polsce jak i w innych krajach, nie istnieje standardowa terapia w leczeniu zaawansowanego czerniaka, której wyniki byłyby satysfakcjonujące. Wszystkie stosowane schematy leczenia czerniaka w wyższych stopniach zaawansowania charakteryzują się niskim stopniem odpowiedzi klinicznej oraz krótką medianą przeżycia. W momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) mediana przeżyć waha się od 6 do 10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych [4].

Leczenie zaawansowanego czerniaka ipilimumabem stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie żadnej skutecznej metody leczenia. Co więcej, często na zaawansowanego czerniaka cierpią osoby młode, które nie posiadają równolegle innych ciężkich chorób, które są charakterystyczne dla osób starszych. W takich przypadkach wyleczenie czerniaka pozwoliłoby tym osobom cieszyć się pełnym zdrowiem.

Refundacja ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego nie faworyzowałaby żadnej z grup pacjentów, a dostęp do tej technologii medycznej byłby równy dla wszystkich pacjentów. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Nie powoduje ona problemów społecznych takich jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie lub zmiana stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Stosowanie leku Yervoy™ nie wiąże się z potrzebą zapewnienia pacjentowi dodatkowej poufności postępowania ani z koniecznością szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody.

Decyzja o refundacji ipilimumabu w ramach TPZ nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarzałaby konieczności dokonania zmian w prawie. Wiązałaby się jedynie z utworzeniem nowego programu zdrowotnego i włączenie go do *Wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych*. Decyzja o refundacji ipilimumabu nie wpłynęłaby negatywnie na prawa człowieka ani prawa pacjenta.

Pomimo istotnych konsekwencji społecznych, nie przedstawiono finansowego wpływu refundacji ipilimumabu na społeczeństwo. Powodem tego była duża różnorodność skutków społecznych (utrata z powodu choroby i przedwczesnej śmierci produktywność, zasiłek z powodu choroby, opieka socjalna przysługująca rodzinie chorego w przypadku jego śmierci, zmiana stylu życia spowodowana zaawansowaną postacią czerniaka itp.) i wynikająca z tego trudność w precyzyjnym określeniu rzeczywistego wpływu na społeczeństwo. Wpływ na społeczeństwo można określić jakościowo: ipilimumab, który jest lekiem skuteczniejszym niż stosowane obecnie terapie, spowoduje obniżenie śmiertelności i czasu choroby, co ograniczy koszty poniesione przez społeczeństwo.

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca ipilimumabu, poza korzyściami dla samych chorych, może - poprzez poprawę jakości ich życia i wydłużenie czasu jego trwania - przynieść korzyści społeczeństwu. Dotyczy to nie tylko korzyści finansowych, związanych z produktywnością, ale

również z wykorzystaniem ich potencjału osobowego: intelektualnego, artystycznego itd. Korzyści dla społeczeństwa są tu bardzo widoczne, gdyż czerniak często dotyka ludzi młodych i aktywnych zawodowo, którzy stanowią wyjątkową wartość dla społeczeństwa.

1.7. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (leku Yervoy™) w ramach TPZ przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2012-2013). Porównano dwa scenariusze: „istniejący” tj. brak refundacji ipilimumabu i „nowy” po wprowadzeniu refundacji leku Yervoy™ w ramach TPZ.

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Yervoy™ umożliwi chorym z zaawansowanym czerniakiem dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która przede wszystkim przedłuży ich życie, pozwoli na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, jak również podniesie jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

Szacowane zmiany wydatków wynikające z wprowadzenia refundacji leku Yervoy™ przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia, w zależności od przyjętego scenariusza.

Tabela 39.

[Redacted table header]

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

Rozpatrując wpływ refundacji ipilimumabu na system ochrony zdrowia, konieczne jest również wzięcie pod uwagę korzyści, które z tego wynikną, a które trudno jest porównywać z finansowymi aspektami leczenia. Życie i zdrowie chorujących na czerniaka pacjentów, którymi często są młodzi ludzie, stanowi ogromną wartość dla nich samych, ich bliskich i dla całego społeczeństwa.

5. ZAŁĄCZNIK

Tabela 40. Informacje dotyczące uwzględnionych w analizie leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych [14]

Nazwa leku	Nazwa chemiczna	DDD	Postać	Dawka	Opak. handl.	Wykaz	R. odpł. p	Max zapł. p	Dopl. NFZ	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Oratram 100	Tramadolium	0,3 g	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,1 g	30 tabl. (3x10)	Ch.P.-bezpł.	Bezpłatnie	0	24,23	24,23	24,23
DHC Continus	Dihydrocodeini tartras	0,15 g	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,06 g	60 tabl.	Ch.P.-bezpł.	Bezpłatnie	0	55,25	55,25	55,25
Dolforin	Fentanylum	1,2 mg	system transdermalny	0,025 mg/h	5 szt.	Ch.P.-podst.	Ryczałt	3,2	57,79	60,99	60,99
Doltard	Morphinum	0,1 g	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,01 g	100 tabl. (stolk)	Ch.P.-bezpł.	Bezpłatnie	0	65,26	65,26	65,26
Atossa	Ondansetronum	0,016 g	tabletki powlekane	8 mg	10 tabl.	Ch.P.-podst.	Ryczałt	3,2	81,00	84,2	84,20
Loperamid WZF	Loperamidum	0,01 g	tabletki	2 mg	30 tabl.	Lista uzupełniająca	30%	2,24	5,24	7,48	7,48
Megace	Megestrolum	0,16 g	zawiesina doustna	0,04 g/1ml	240 ml	Ch.P.-podst.	Ryczałt	6,4	146	152,4	152,40
Zarzio	Filgrastim	0,35 mg	Roztwór do wstrzyknięć i infuzji	0,6 mg/ml (30 mln j.m./0,5ml)	1 amp.-strzyk.	Ch.P.-Podst.	Ryczałt	3,2	160,17	163,37	163,37

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Całkowita liczba pacjentów powyżej 19 r.ż. rocznie diagnozowanych na czerniaka (ICD-10: C43).....	10
Tabela 2. Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka w Polsce	11
Tabela 3. Liczba nowych zachorowań na czerniaka w podziale na stopnie zaawansowania.....	12
Tabela 4. Prognozowana liczba pacjentów, u których dojdzie do przerzutu	14
Tabela 5. Populacja docelowa.....	14
Tabela 6. Stosowane obecnie schematy chemioterapii	17
Tabela 7. Udziały poszczególnych schematów w leczeniu czerniaka.....	17
Tabela 8. Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego	19
Tabela 9. Cena jednostkowa produktu leczniczego ipilimumab	20
Tabela 10. Wymagana ilość ipilimumabu i jego koszt w zależności od masy ciała pacjentów	20
Tabela 11. Liczba pacjentów oraz przyjętych przez nich dawek ipilimumabu	21
Tabela 12. Obecnie stosowane schematy chemioterapii uwzględnione w analizie.....	22
Tabela 13. Szacunkowy koszty leków wykorzystanych w chemioterapii czerniaka.....	22
Tabela 14. Koszt podania chemioterapii na cykl	23
Tabela 15. Koszt podania chemioterapii dla całego schematu leczenia (4 cykle).....	23
Tabela 16. Koszt porady kompleksowej i specjalistycznej w poradni onkologicznej.....	24
Tabela 17. Koszt ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)	24
Tabela 18. Koszt całkowity monitorowania leczenia	25
Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3 i 4	25
Tabela 20. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego leczonych ambulatoryjnie.....	26
Tabela 21. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia zapalenia okrężnicy.....	27
Tabela 22. Koszt porady specjalistycznej w poradni leczenia bólu	28
Tabela 23. Dawkowanie i miesięczny koszt leczenia poszczególnymi lekami przeciwbólowymi	28
Tabela 24. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia znużenia	29
Tabela 25. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia duszności	29
Tabela 26. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia neuropatii	30
Tabela 27. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia infekcji.....	30
Tabela 28. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszt leczenia niedociśnienia	31
Tabela 29. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia hematologicznych działań niepożądanych.....	31
Tabela 30. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia leukopenii, granulocytopenii, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.....	32
Tabela 31. Koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4 przypadający na jednego pacjenta .	32
Tabela 32. Zestawienie kosztów uwzględnianych w scenariuszu istniejącym i nowym [PLN]	33
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ.....	34

Tabela 34. Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka – dane wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych.....	35
Tabela 35. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych.....	36
Tabela 36. Warianty powierzchni oraz masy ciała przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych [22, 23]	36
Tabela 37. Wyniki analizy – scenariusz minimalny	37
Tabela 38. Wyniki analizy - scenariusz maksymalny.....	37
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	40
Tabela 40. Informacje dotyczące uwzględnionych w analizie leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych [14]	41

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Obecna i prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka w Polsce.....	11
Wykres 2. Założone udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz istniejący.....	18
Wykres 3. Założone udziały w rynku udziały terapii – scenariusz nowy	18
Wykres 4. Koszty całkowite porównywanych scenariuszy: istniejącego i nowego	34
Wykres 5. Skrajne warianty prognozowanej liczby nowych diagnoz czerniaka	35
Wykres 6. Zestawienie wydatków inkrementalnych analizy podstawowej i scenariuszy skrajnych	38

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
2. Kycler W., Teresiak M.; Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury; Współczesna Onkologia (2006) vol. 10; 9 (437–448)
3. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii; <http://85.128.14.124/krn/>
4. Ruka W., Krzakowski M., Placek W., Rutkowski P., Nowecki Z., Fijuth J., Nasierowska-Guttmejer A., Jeziorski A., Rudnicka A., Murawa P., Słuszniak J., Potemski P., Zaucha R., Wysocki P., Kamińska-Winciorek G., Bajcar S., Drosik K., Biernat W., Towpik E.; Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego; Przegląd Dermatologiczny 2009, 96, 193–203
5. Yervoy™ (ipilimumab), Full prescribing information, marzec 2011
6. Załącznik 1g do Zarządzenia Nr 65/2009 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
7. Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
8. Informator o umowach NFZ; stan na 8 marca 2011
9. Optymalizator JGP, wersja SZP.10.25 - 26 (15.11.2010)
10. Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
11. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 18/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2009; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych wersja 3,0
12. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
13. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
14. Informator o lekach MZ; <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>; stan na 10 marca 2011
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ.; Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma; The New England Journal of Medicine, 2010 Aug 19; 363(8):711-23.

- [Redacted text block]
19. Wytyczne WHO dotyczące bólów nowotworowych;
<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
20. Catane R., Cherny N., Kloke M., Tanneberger S., Schrijvers D.; Podręcznik postępowania w zaawansowanej chorobie nowotworowej; MediPage (2007)
21. Dąbrowska B., Klin A.; Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia.; Raport TNS Pentor, luty 2011
22. Sacco J., Botten J., Macbeth F., Bagust A., Clark A.; The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study; PLoS ONE 2010
23. Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków; Estymator; wrzesień 2006
24. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration: Australian Public Assessment Report for Ipilimumab Proprietary Product Name: Yervoy/Winglore Sponsor: Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd, August 2011
25. Ogłoszenie o zamówieniu dostawy leków do Apteki Szpitalnej Zamojskiego Szpitala Niepublicznego Sp. z o. o. ul. Peowiaków 1, Zamość
26. Murawa P., Herman K., Bręborowicz J., Murawa D.; Zasady postępowania w nowotworach złośliwych, Czerniak skóry, Zalecenia; Via Medica 2009
27. Borzęcki A; Nowotwory skóry;, Medycyna Rodzinna 4/1999, str. 34-38