



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

## Spis treści

Streszczenie .....	5
<b>.....</b> .....	8
Wykaz skrótów .....	10
1. Analiza ekonomiczna .....	11
1.1. Cel analizy .....	12
1.2. Problem decyzyjny .....	12
1.2.1. Populacja .....	12
1.2.2. Oceniana interwencja .....	12
1.2.3. Komparatory .....	13
1.2.4. Efekty zdrowotne .....	14
1.2.4.1. Przeżycie całkowite.....	14
1.2.4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	17
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Tafinlar® i wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
1.3. Metodyka analizy <b>.....</b> .....	20
1.3.1. Strategia analityczna .....	20
1.3.2. Technika analityczna .....	20
1.3.3. Perspektywa analizy .....	20
1.3.4. Horyzont czasowy .....	21
1.3.5. Dyskontowanie.....	21
1.3.6. Model ekonomiczny .....	21
1.3.7. Analiza kosztów .....	22
1.3.7.1. Koszt leku Tafinlar® (dabrafenib) .....	23
<b>.....</b> .....	25
1.3.7.3. Koszt podania leków .....	27
1.3.7.4. Diagnostyka i monitorowanie leczenia.....	28
1.3.7.5. Leczenie działań niepożądanych .....	29
1.3.7.6. Łącznie koszty porównywanych terapii.....	36
1.3.8. Walidacja modelu.....	37
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	38
1.4.1. Metodyka .....	38
1.4.1.1. Cel .....	38



## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zdolności ekonomicznej finansowania dabrafenibu (Tafinlar®), który zgodnie ze wskazaniem jest stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Metodyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem zaawansowanego

(nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Wybór źródeł danych oparto na przyjętych perspektywach analizy. Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to koszty leków i koszty związane z ich podaniem, koszty monitorowania i diagnostyki [redacted] oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Wyceny jednostkowe leków i świadczeń oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie zostało uwzględnione Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (MZ 23/12/2013).

[redacted]

Dla kluczowych parametrów analizy minimalizacji kosztów została przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości.

W celu walidacji uzyskanych wyników wykonano przegląd opublikowanych opracowań oceniających koszty efektywności preparatu Tafinlar® w podobnych wskazaniach. Jednakże w wyniku przeszukania nie zidentyfikowano żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

„w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

## Wyniki

### Analiza podstawowa

W [redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

#### Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Wnioski końcowe

[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]	1
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	+
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Wykaz skrótów

<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego;
<b>ORR</b>	odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną(z ang. <i>Overall Response Rate</i> );
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> );
<b>PFS</b>	czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i> );
<b>PPP</b>	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
<b>PPP+P</b>	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
<b>RDI</b>	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i> );

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1.Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania dabrafenibu (Tafinlar®), który zgodnie ze wskazaniem jest stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

[Redacted text block]

## 1.2.Problem decyzyjny

[Redacted text block]

[Redacted text block] według schematu PICO:

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

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Tafinlar® ze środków publicznych.

### 1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tafinlar®: „Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600” (*ChPL Tafinlar® 2013*). [Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.2.2. Oceniana interwencja

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600, co zostało zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF.

Kinaza	Stężenie hamujące 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Poza tym dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszego biomarkera farmakodynamicznego (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i w modelach zwierzęcych. U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową. Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu u pacjentów wymagane jest potwierdzenie statusu mutacji BRAF V600 w guzie zwalidowanym testem (*ChPL Tafinlar® 2013*).

### 1.2.3. Komparatory

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 1.2.4. Efekty zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

##### 1.2.4.1. Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

**1.2.4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Tafinlar® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie produkt Tafinlar® (dabrafenib) nie jest refundowany ze środków publicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 1.3. Metodyka analizy [REDACTED]

### 1.3.1. Strategia analityczna

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

### 1.3.2. Technika analityczna

[REDACTED]

### 1.3.3. Perspektywa analizy

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

### 1.3.4. Horyzont czasowy

[Redacted content]

### 1.3.5. Dyskontowanie

[Redacted content]

### 1.3.6. Model ekonomiczny

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów leczenia zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600, przy zastosowaniu rozważanych opcji terapeutycznych i porównania uży-

skanych wartości. [REDACTED]

### 1.3.7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych. W analizie podstawowej, przeprowadzonej w wariantach z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to:

- koszty rozważanych interwencji:
  - koszty produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib);

- koszty podania leków;
- koszty monitorowania i diagnostyki;
- koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych obowiązujących w 2013 roku:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (MZ 23/12/2013);



[REDACTED]

[Redacted text]

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2013 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego oraz w zakresie chemioterapii wynosi 52 zł.

Szczegółowe oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 1.3.7.1. Koszt leku Tafinlar® (dabrafenib)

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 1.3.7.3. Diagnostyka i monitorowanie leczenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**1.3.7.4. Leczenie działań niepożądanych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

*1.3.7.5. Łącznie koszty porównywanych terapii*

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



### **1.3.8. Walidacja modelu**

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących stosowania dabrafenibu (Tafinlar®) we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

## 1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 1.4.1. Metodyka

#### 1.4.1.1. Cel

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

#### 1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 23 lipca 2013 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed. Ponadto wykonano przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz populacji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń czasowych oraz dotyczących języka publikacji.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dabrafenibu (Tafinlar®) w Embase oraz Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Embase	Pubmed
#1	'Tafinlar®' OR 'dabrafenib'	428	76
#2	'melanoma'	107 159	90 965
#3	'skin'/exp OR 'cutaneous'OR 'metastatic'OR 'advanced'OR 'unresectable'OR 'malignant'	2 669 252	174 252 2
#4	#2 AND #3	107 159	59 386
#5	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'economic model' OR 'cost analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost-minimization' OR 'cea' OR 'cma'	197 281	1 587
#6	#1 AND #4 AND #5	6	0

Data przeszukania: 23 lipiec 2013 rok



Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do analizy, w związku z tym powtórzono wyszukiwanie. W nowej strategii nie ograniczono poprzez słowa kluczowe dotyczące populacji. W tabeli poniższej został przedstawiona rozszerzona strategia wyszukiwania.

*Tabela 27. Rozszerzona strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dabrafenibu (Tafinlar®) w Embase oraz Pubmed.*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Embase	Pubmed
#1	'Tafinlar®' OR 'dabrafenib'	428	76
#2	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'economic model' OR 'cost analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost-minimization' OR 'cea' OR 'cma'	197 281	1 587
#3	#1 AND #2	9	0

Data przeszukania: 23 lipiec 2013 rok

Data aktualizacji przeszukania: 23 styczeń 2014 rok

Pierwotnie przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności dabrafenibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry z mutacją BRAF V600. Ze względu na brak odnalezionych opublikowanych analiz dla populacji wskazanej we wniosku rozszerzono wyszukiwanie (MZ 02/04/2012). W nowej strategii wyszukiwania przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności dabrafenibu.

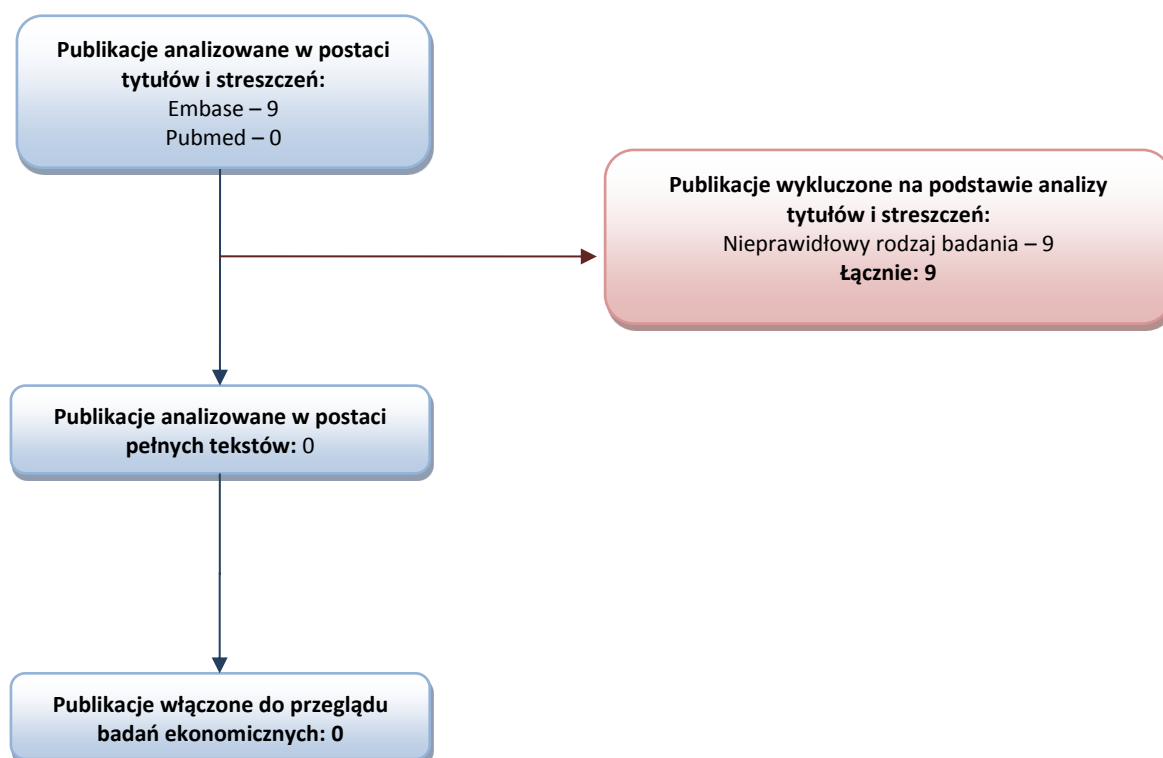
Dokonano aktualizacji przeszukiwania dnia 23 stycznia 2014 roku.

#### **1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych**

W wyniku pierwotnego przeszukania baz medycznych Embase oraz Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania (patrz: Tabela 27) odnaleziono łącznie 6 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia. Powodem tego był nieprawidłowy rodzaj badań. W następnym kroku rozszerzono strategię wyszukiwania, nie ograniczając jej do populacji. W wyniku przeszukania baz medycznych Medline przez Embase z zastosowaniem rozszerzonej strategii wyszukiwania (patrz: Tabela 27) odnaleziono 9 publikacji, jednakże żadna z nich nie została włączona do analizy.

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

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania rozszerzonego i selekcji analiz ekonomicznych.



Żadne z odnalezionych publikacji w wyniku przeszukania rozszerzonego nie spełniło kryterium włączenia z powodu nieprawidłowego rodzaju badań.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania dnia 23 stycznia 2014 roku odnaleziono 2 dodatkowe publikacje, które jednak nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.

## 1.5. Wyniki analizy podstawowej

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

- zestawienie oszacowań kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie różnicy kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie cen zbytu netto produktu leczniczego Tafinlar®, [REDACTED]  
[REDACTED]
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

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

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P);

[REDACTED]  
[REDACTED]

### 1.5.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



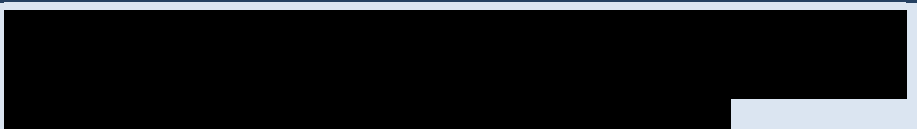


**1.5.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej**

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



Tabela 33. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Populacja</b>	W analizie rozpatrywano populację chorych z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem złośliwym skóry. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tafinlar®: „Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600” ( <i>ChPL Tafinlar® 2013</i> ). [Redacted]
<b>Interwencja i komparatory</b>	Główną interwencją ocenianą w analizie jest terapia produktem leczniczym Tafinlar®, przy założeniu, że jest on wpisany do wykazu leków refundowanych (B). Dawkowanie preparatu Tafinlar® jest zgodne z zapisami w charakterystyce tego produktu ( <i>ChPL Tafinlar® 2013</i> ) i wynosi 300 mg/dzień. [Redacted]
<b>Efekty zdrowotne</b>	[Redacted]
<b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b>	[Redacted]
<b>Perspektywa analizy</b>	Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją ( <i>MZ 02/04/2012</i> ), w analizie przyjęto – w ramach oddzielnych wariantów – perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.
<b>Horyzont czasowy</b>	[Redacted]
<b>Dyskontowanie</b>	[Redacted]

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Struktura modelu</b>	
<b>Ocena kosztów</b>	<p>W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych. W analizie podstawowej, przeprowadzonej w wariantach z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ koszty rozważanych interwencji:<ul style="list-style-type: none"><li>➤ koszty produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib); </li></ul></li><li>➤ koszty podania leków;</li><li>➤ koszty monitorowania i diagnostyki;</li><li>➤ koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem.</li></ul> <p>Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych obowiązujących w 2013 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (MZ 23/12/2013);</li><li>➤ </li></ul>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.6.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

## 1.7. Dyskusja i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 1.8. Ograniczenia analizy

Do głównych ograniczeń analizy należą:

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



## 2. Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Chapman 2011, BRIM-3** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA, BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507–2516.
- Chapman 2012** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15\_suppl):abstract 8502.
- ChPL Tafinlar® 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar®. Dostęp on-line: <http://www.gsk.com.pl/pages/szukaj.aspx?TypId=3&phrase=Tafinlar®>
- [REDACTED]
- Hauschild 2012, BREAK-3** Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9839):358–365.
- Hauschild 2013** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(15\_suppl):abstract 9013.
- [REDACTED]
- Latimer 2013** Latimier N, Abrams KR, Amonkar M, Stapelkamp C, Swann SR. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(15\_suppl):abstract 9044.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/12/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
- NFZ 78/2013** Zarządzenie nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

- NICE 2012** Dickson R, Bagust A, Beale S, Blundell M, Proudlove C. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma: A Single Technology Appraisal. Liverpool Reviews and Implementation Group, 2012.  
Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2831.pdf>
- NICE TA269 2012** Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. NICE technology appraisal guidance 269, December 2012, guidance.nice.org.uk/ta269  
Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14005/61877/61877.pdf>
- PAI 2013a** Cost-Effectiveness of Dabrafenib as First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma from the Perspective of a Publicly Funded Canadian Healthcare System, Study Report. Produced by: Policy Analysis Inc. (PAI), Four Davis Court, Brookline, MA 02445-7629 USA, 23 August 2013.  
Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.
- PAI 2013b** Evaluation of the Budgetary Impact of Dabrafenib in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma from the Canadian Healthcare System Perspective, Study Report. Produced by: Policy Analysis Inc. (PAI), Four Davis Court, Brookline, MA 02445-7629 USA, 23 August 2013.  
Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.
- PUO 2011** Krzakowski M, Jędrzejczak WW, Kowalczyk JR. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2011 r. Tom II, Gdańsk 2012
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.



**2.1.** [REDACTED]

Tabela 1. Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF..... 13

[REDACTED] ..... 15

[REDACTED] ..... 18

[REDACTED] ..... 23

[REDACTED] ..... 23

[REDACTED] ..... 25

[REDACTED] ..... 26

[REDACTED] ..... 26

[REDACTED] ..... 27

[REDACTED] ..... 28

[REDACTED] ..... 28

[REDACTED] ..... 29

[REDACTED] ..... 29

[REDACTED] ..... 31

[REDACTED] ..... 31

[REDACTED] ..... 31

[REDACTED] ..... 32

[REDACTED] ..... 33

[REDACTED] ..... 33

[REDACTED] ..... 34

[REDACTED] ..... 34

[REDACTED] ..... 35

[REDACTED] ..... 35

[REDACTED] ..... 36

[REDACTED] ..... 36

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dabrafenibu (Tafinlar®) w Embase oraz Pubmed. ....	38
Tabela 27. Rozszerzona strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dabrafenibu (Tafinlar®) w Embase oraz Pubmed. ....	39
[REDACTED] .....	42
[REDACTED] .....	42
[REDACTED] .....	43
[REDACTED] .....	44
[REDACTED] .....	45
Tabela 33. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej. ....	46
Tabela 34. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie. ....	48
[REDACTED] .....	49
[REDACTED] .....	51
[REDACTED] .....	52
[REDACTED] .....	54
[REDACTED]	
Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania rozszerzonego i selekcji analiz ekonomicznych. 40	
[REDACTED] .....	44
[REDACTED] .....	50
[REDACTED] .....	52
[REDACTED] .....	53
[REDACTED] .....	55