

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

PEMBROLIZUMAB W TERAPII ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

[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]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan istniejący	10
1.4. Interwencja oceniana	12
1.5. Założenia analizy	13
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	15
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	15
2.2. Forma analizy	16
2.3. Perspektywa analizy	16
2.4. Horyzont czasowy analizy	16
2.5. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu	16
2.6. Populacja obecna	18
2.7. Populacja ogólna	18
2.8. Populacja docelowa i rozpowszechnienie terapii	19
2.8.1. Liczba nowo zdiagnozowanych osób spełniających kryteria włączenia do programu	20
2.8.2. Rozpowszechnienie poszczególnych terapii w populacji docelowej	23
2.8.3. Dynamika włączania pacjentów do leczenia w kolejnych liniach terapii	24
2.8.4. Podsumowanie	25
2.9. Zużycie zasobów	27
2.9.1. Dawkowanie leków	27
2.9.2. Średnia liczba cykli na jednego pacjenta rozpoczynającego terapię	29
2.10. Koszty	30
2.10.1. Koszty leków	31
2.10.2. Proponowany instrument podziału ryzyka	34
2.10.3. Koszty podania leków	34
2.10.4. Koszty monitorowania terapii	35
2.10.5. Koszty działań niepożądanych	39
2.11. Analiza wrażliwości	39
3. WYNIKI ANALIZY	41

3.1. Populacja docelowa	41
3.2. Scenariusz istniejący.....	42
3.2.1. Wydatki płatnika publicznego.....	42
3.3. Scenariusz nowy	43
3.3.1. Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS	43
3.3.2. Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS	44
3.4. Wydatki inkrementalne.....	45
3.4.1. Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS	45
3.4.2. Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS	45
3.5. Podsumowanie.....	46
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	47
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	47
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	47
5. PODSUMOWANIE	49
6. WNIOSKI	50
7. DYSKUSJA	51
8. OGRANICZENIA.....	53
9. BIBLIOGRAFIA	54
10. SPIS ELEMENTÓW	56
10.1. Spis tabel	56
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	58
12. ANEKS.....	60
12.1. Analiza wrażliwości	60
12.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka	61
12.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka	62
12.1.3. Podsumowanie, wariant minimalny i maksymalny analizy	64
12.2. Dane kosztowe leków	64

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa, inaczej AIAT (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, inaczej AspAT (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
ECOG	Skala sprawności (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
GGN	Górna granica normy
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program lekowy
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
USG	Ultrasonografia

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Jedynym kosztem różnicującym wyniki z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta są koszty leczenia działań niepożądanych. Z uwagi na to, że wyniki obu perspektyw są tożsame w analizie uwzględniono koszty przytoczonych działań niepożądanych naliczone jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Wspólna perspektywa NFZ oraz pacjenta została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości. Uwzględniono 5 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 marca 2016 roku.

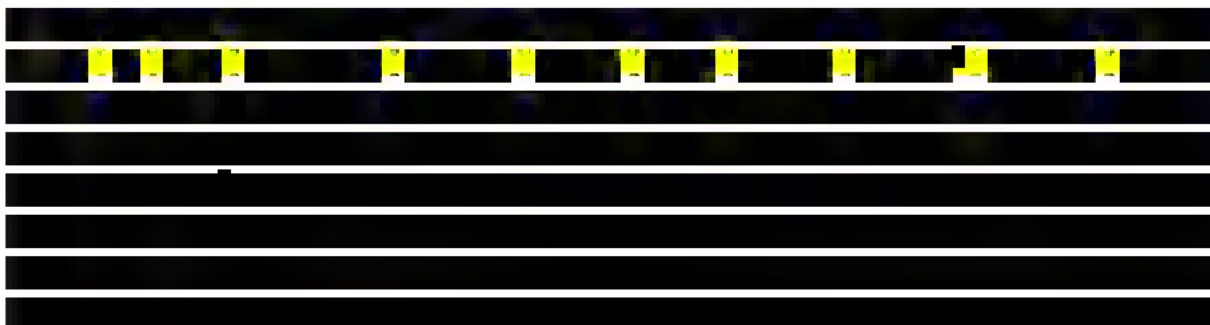
Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów, dane z polskich badań epidemiologicznych oraz dane dotyczące krzywych PFS/OS.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- podanie leków,
- monitorowanie terapii,
- koszt działania niepożądane

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowoutworzonej grupy limitowej począwszy od 1 marca 2016 roku.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

■ Wyniki

Populacja

Oszacowano, iż liczba nowych pacjentów, kwalifikujących się do I linii leczenia w ramach proponowanego PL będzie wynosić 579 osób w 2016 roku analizy i 650 w 2020 roku, a do II linii 274 osób w 2016 roku i 321 w 2020 roku.

Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Keytruda® w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około [REDACTED]

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Keytruda® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około [REDACTED]

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia wg obecnie obowiązujących zasad (leki, podanie leku, diagnostyka, działania niepożądane) wyniosą około [REDACTED]

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na preparat Keytruda® wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około 209,25 mln zł w roku 2016 i wzrosną do około [REDACTED]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych, przy braku uwzględnienia zapisów umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na preparat Keytruda® wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około 209,25 mln zł w roku 2016 i wzrosną do około [REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Obecnie w naszym kraju funkcjonuje kilka programów lekowych skierowanych do pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, jednak leczenie to jest obciążone szeregiem ograniczeń. W szczególności, pacjenci z brakiem mutacji BRAF mogą być leczeni pierwszorazowo tylko mało skuteczną chemioterapią, co w praktyce oznacza, że poza ipilimumabem brak jest dla nich alternatywnych terapii. Poszerzenie koszyka świadczeń gwarantowanych o przedmiotowy program lekowy zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii dla najbardziej potrzebujących pacjentów.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Należy jednak zauważyć, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też wydłużenia czasu terapii u chorych ze względu na fakt, że pembrolizumab wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

Finansowanie preparatu Keytruda® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy obecnie kwalifikują się jedynie do terapii chemioterapeutykami, a dla pozostałych pacjentów, kwalifikujących się do terapii lekami w PL będzie kolejną opcją terapeutyczną, pozwalającą na skuteczne leczenie.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych.

1.2. Problem zdrowotny

Czerniak złośliwy skóry (ang. *malignant melanoma of skin*; ICD–10: C43) wywodzi się z nowotworowo zmienionych melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Melanocyty znajdują się w warstwie podstawnej naskórka i odpowiadają za produkcję pigmentu - melaniny w procesie melanogenezy w strukturach komórkowych nazywanych melanosomami. [1–6]

Czerniak może występować w trzech formach:

- czerniak skóry (ang. *cutaneous melanoma*: 91,2% przypadków),
- czerniak gałki ocznej (ang. *ocular melanoma*, *uveal melanoma*, *choroidal melanoma* : 5,3% przypadków),
- oraz czerniak błon śluzowych (ang. *mucosal melanoma*: 1,3% przypadków). [4]

Istnieje również rozpoznanie przypisane do kodu D03 według klasyfikacji ICD–10 i dotyczy miejscowej postaci czerniaka (czerniak *in situ*) nieprzekraczającej naskórka i nienaciekającej. Ten rodzaj czerniaka nie jest przedmiotem niniejszej analizy, zatem w dalszej je części termin czerniak będzie się odnosił do rozpoznania „czerniak złośliwy skóry” (ICD–10: C43). [6]

Podstawą rozpoznania czerniaka skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej zmiany barwnikowej – tzw. biopsja wycinająca (mikrostopniowanie I°). W przypadku, kiedy biopsja nie jest możliwa do wykonania, zaleca się przeprowadzenie refleksyjnej laserowej skaningowej mikroskopii konfokalnej skóry. Dodatkowe badania diagnostyczne pozwalające na ocenę zaawansowania obejmują podstawowe badania krwi, badanie rentgenograficzne klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i ewentualnie lokalnych węzłów chłonnych, a także badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych z objawami. [6]

Ocena zaawansowania opiera się na systemie TNM, który uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – grubość nacieku guza w przeliczeniu na milimetry; cecha z podkategoriami zależnymi od obecności owrzodzeń i wielkości indeksu mitotycznego (a, b),

- cecha N – liczbę węzłów chłonnych z przerzutami; ponadto definiuje się rodzaj przerzutu (mikro–, makro–, *in transit*), aby określić podkategorię cechy (a, b, c),
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; cecha z podkategoriami wyznaczanymi przez stężenia LDH w surowicy (a, b, c).

Wartość danej cechy i jej układ z pozostałymi stają się podstawą do identyfikacji stopnia zaawansowania czerniaka w obrazie klinicznym lub patologicznym. [6, 7]

Wybór metody leczenia czerniaka jest determinowany przez stopień zaawansowania choroby. W przypadku czerniaka we wczesnym stadium leczenie chirurgiczne okazuje się zwykle wystarczające. Dla przypadków bardziej zaawansowanych należy opracować zindywidualizowane leczenie uzupełniające, które uwzględni metody jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia i terapie celowane. [6]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [8]

1.3. Stan istniejący

Status refundacyjny

Obecnie w Polsce leczenie zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry odbywa się w trzech programach lekowych:

- B.48. Leczenie czerniaka skóry (wemurafenibem),
- B.59. Leczenie czerniaka skóry i błon śluzowych ipilimumabem,
- B.72. Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem.

Wemurafenib jest refundowany od 1 marca 2013, ipilimumab od 1 marca 2014, natomiast dabrafenib od 1 lipca 2015. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo informacje dotyczące dostępnych preparatów (Tabela 1).

Tabela 1.
Leki refundowane w leczeniu czerniaka złośliwego w Polsce.

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod załącznika
1108.0	Wemurafenib	Ze boraf [®]	240 mg	56 tabl. powł.	B.48.
1124.0	Ipilimumab	Yervoy [®]	5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	B.59.
	Ipilimumab	Yervoy [®]	5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	
1136.0	Dabrafenib	Tafinlar [®]	75 mg	120 kaps.	B.72.
	Dabrafenib	Tafinlar [®]	75 mg	28 kaps.	
	Dabrafenib	Tafinlar [®]	50 mg	120 kaps.	
	Dabrafenib	Tafinlar [®]	50 mg	28 kaps.	

Wemurafenib do końca 2014 roku był finansowany niezależnie od linii leczenia w rozważanej populacji chorych z potwierdzoną mutacją BRAF, jednak w marcu 2015 roku jego stosowanie ze względów ekonomicznych ograniczono do I linii leczenia czerniaka złośliwego w stopniu III (nieoperacyjnym) lub IV z potwierdzoną mutacją BRAF. Dabrafenib od 1 lipca 2015 roku również refundowany jest w I linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF. Ipilimumab refundowany jest w II linii – u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego bez względu na mutację BRAF.

Spośród leków cytotoksycznych, dakarbazyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Polsce w zaawansowanym czerniaku i stosowanym w monoterapii, jak i w schematach wielolekowej CTH. Poniższa tabela przedstawia zestawienie leków stosowanych w ramach terapii stosowanej w rozpoznaniu czerniak zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku. [9]. (Tabela 2)

Tabela 2.
Leki refundowane we wskazaniu czerniak (C 43)

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak
Bleomycyna	Bleomedac
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin-Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord
Cyklofosfamid	Endoxan
Dakarbazyna	Dacarbazin Teva, Detimedac
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicin Accord
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord
Ifosfamid	Holoxan
Interferon alfa-2b	IntronA
Melfalan	A keran
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum Teva, Sindaxel
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-EGIS, Tamoxifen-Ebewe
Winblastyna	Vinblastin-Richter
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2015 roku (Tabela 3), zgodnie z metodyką przeprowadzonych oszacowań jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą około 173,07 mln zł rocznie.

Tabela 3.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej

Parametr	Wartość
Wemurafenib	88,08 mln zł
Dabrafenib	12,71 mln zł
Ipilimumab	67,49 mln zł
Pembrolizumab	0 zł
Chemioterapia	1,38 mln zł
Pozostałe koszty*	3,41 mln zł
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	173,07 mln zł

*łączny koszt podania leków, monitorowania terapii i działań niepożądanych

1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC18). [10]

Mechanizm działania: Pembrolizumab jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD 1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD L1 i PD L2. Receptor PD 1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD 1 z PD L1 i PD L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. [10]

Postać farmaceutyczna: Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej. [10]

Wskazania do stosowania: Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. [10]

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie pembrolizumabem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka pembrolizumabu to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano

reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. [10]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [10]

Zdarzenia niepożądane: częstość występowania działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z 3 badań I, II oraz III fazy. Występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem i wysypka pęcherzykowa), świąd (w tym pokrzywka i uogólniony świąd), ból stawów, zmęczenie. [10]

Status rejestracyjny: Pembrolizumab został zarejestrowany przez amerykańską FDA w dniu 4 września 2014 roku [11]. Na terytorium Unii Europejskiej produkt leczniczy Keytruda[®] otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dnia 17 lipca 2015 roku. [12]

Status refundacyjny w Polsce: Pembrolizumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. [9]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp and Dohme Limited

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [8].

1.5. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w pięcioletnim horyzoncie czasowym (lata 2016–2020).
- Liczbę nowych zachorowań na czerniaka skóry w latach 2016-2020 oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).
- Liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012, wytycznych leczenia czerniaka złośliwego oraz publikacji Wiater 2013.
- Udziały poszczególnych substancji w rynku określono przy założeniu, że w danej populacji pacjentów stosowana jest najbardziej skuteczna spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Wyjątkiem jest grupa pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF, gdzie założono, że pembrolizumab będzie stosowany w drugiej linii leczenia.
- Przyjęto że dabrafenib będzie stosowany u 50% w populacji pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w I linii leczenia.
- Udziały w pierwszym roku refundacji pembrolizumabu oszacowano na podstawie danych NFZ z 2014 dotyczących stosowania ipilimumabu po wejściu decyzji o refundacji preparatu Yervoy[®].

- Założono, że pacjent najpierw doznaje progresji, a dopiero później umiera.
- Odsetek osób włączanych do drugiej linii terapii oraz średnią liczbę dawek poszczególnych leków dla jednego pacjenta rozpoczynającego terapię wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego.
- Przyjęto równomierne włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku.
- Koszty związane z działaniami niepożądanymi są naliczane na początku trwania leczenia.
- W analizie nie uwzględniono przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Keytruda® w terapii zaawansowanego czerniaka, jego sprzedaż w tym wskazaniu będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Analizę przeprowadzono w scenariuszu uwzględniającym proponowany RSS (polegający na finansowaniu leczenia pembrolizumabem przez Podmiot Odpowiedzialny począwszy od 37 cyklu) oraz bez jego uwzględnienia.

W poniższej tabeli zestawiono źródła danych użyte w analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Zapadalność	KRN	[13]
	Stopień zaawansowania	Badanie epidemiologiczne Ługowska 2012	[14]
	Progresja po leczeniu chirurgicznym	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniak Złośliwy.	[6]
	Stopień sprawności wg kryteriów ECOG	Badanie epidemiologiczne Wiater 2013	[15]
	Kwalifikacja do leczenia farmakologicznego	Analiza HTA dla preparatu Yervoy®	[16]
	Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	Badanie epidemiologiczne Ługowska 2012	[14]
Rozpowszechnienie	Ipilimumab	Uchwała Nr 4/2015/II	[17]
	Pembrolizumab	Założenie	
Zużycie zasobów	Dawkowanie wemurafenibu, dabrafenibu, ipilimumabu	Treść programu lekowego B.48, B.72, B.59	[9]
	Dawkowanie pembrolizumabu	Treść proponowanego programu lekowego	
	Schematy chemioterapii	Badanie epidemiologiczne Ługowska 2012	[14]
	Średnia waga pacjenta	Analiza HTA dla preparatu Yervoy®	[16]
	Średnia powierzchnia ciała pacjenta	Badanie epidemiologiczne Ługowska 2012	[14]
Koszty	Koszty leków	Serwis IKAR pro, Podmiot Odpowiedzialny	[18]
	Koszty związane z wyceną świadczeń	Zarządzenia Nr 36/2015/DGL 20/2015/DGL	[19, 20]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową kwalifikującą się do leczenia zaawansowanego czerniaka w programie lekowym. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczbę nowych przypadków zaawansowanego czerniaka i przeprowadzono prognozę tej wartości do końca horyzontu czasowego analizy.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie pembrolizumabu w poszczególnych liniach terapii zaawansowanego czerniaka oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
3. Przeprowadzono symulację ścieżki leczenia nowych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w scenariuszu istniejącym i nowym z uwzględnieniem skuteczności poszczególnych terapii oraz założeń obowiązujących programów lekowych i proponowanego programu lekowego.
4. Na podstawie krzywych PFS i OS oszacowano średnią liczbę dawek przypadającą na jednego pacjenta włączanego do leczenia pembrolizumabem oraz pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w analizie, osobno dla każdej linii leczenia.
5. Określono koszty jednostkowe związane z podaniem leku, koszty ponoszone na leki, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz koszty działań niepożądanych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2016–2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2016–2020 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych od 1 marca 2016 roku.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do H). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel[®] 2010, umożliwiającego obliczenie nowych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Keytruda[®] oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji (program lekowy, katalog chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne.

Jedynym kosztem różnicującym wyniki z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta są koszty leczenia działań niepożądanych. Z uwagi na znikomą różnicę kosztów zdarzeń niepożądanych na wyniki, wspólną perspektywę NFZ i pacjenta zdecydowano się pominąć w wykonanych obliczeniach. W związku z tym w analizie uwzględniono koszty przytoczonych działań niepożądanych naliczone jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Wspólna perspektywa NFZ oraz pacjenta została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 12.1.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Stosowanie pembrolizumabu wśród pacjentów populacji docelowej przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia całkowitego, stąd zdecydowano się przeprowadzić analizę w szerokim, 5-letnim horyzoncie czasowym (lata 2016–2020), tak by ukazać w pełni poziom wydatków NFZ związanych z pozytywną decyzją dotyczącą finansowania analizowanej technologii.

2.5. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu

Kryteria włączenia pacjentów:

1. histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;
2. zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
3. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego

kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;

4. brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1;
5. rozpoczęcie leczenia pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
6. brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
7. wiek ≥ 18 lat;
8. stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
9. wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
 - a. liczba leukocytów $\geq 2000/\mu\text{L}$,
 - b. liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{L}$,
 - c. liczba płytek $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$,
 - d. stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dL}$ lub $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$,
 - e. stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$,
 - f. aktywność AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubiny bezpośredniej $\leq \text{GGN}$ u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \text{GGN}$,
10. brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
11. wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria wykluczenia pacjentów:

1. progresja choroby;
2. nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
3. wystąpienie epizodu ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem;
4. brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki $\leq 10\ \text{mg}$ prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni;
5. istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;
6. objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu;
7. wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu (w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną;
8. wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:
 - a. zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2,
 - b. zapalenie jelita grubego stopnia 4,
 - c. zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN,
 - d. zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze:
 - i. wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN,

- ii. u pacjentów z przerzutami do wątroby, którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowanym wzrostem (stopień 2) AST lub ALT jeżeli AST lub ALT rośnie 50% powyżej w stosunku do wartości wyjściowych i trwa 1 tydzień lub dłużej;
9. wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;
 10. kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;
 11. kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

2.6. Populacja obecna

Według danych Podmiotu Odpowiedzialnego, w chwili obecnej pembrolizumabem leczonych jest około 40 osób biorących udział w badaniach eksperymentalnych.

2.7. Populacja ogólna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Keytruda jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku czerniaka skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [13] dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C43 w latach 1999–2012. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Do danych dopasowano trend liniowy otrzymując prognozę na lata 2013–2020.

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [14], w której raportowano, iż pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) to 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów *in-transit*, terapią z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka złośliwego [6], wczesne wykrycie i usunięcie czerniaka daje blisko 90% prawdopodobieństwo wyzdrowienia. Niemniej jednak u części pacjentów pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego następuje progresja choroby do stadium nieoperacyjnego. Pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV. W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że występuje ona u 10% analizowanej grupy chorych, najpewniej zawyżając wartość rozważanego parametru. Najczęściej wznowa choroby następuje po 1–3 latach od zabiegu [6]. Z tego względu w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją choroby z niższych stanów uwzględnioną wartość odsetka

odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim, co w świetle rosnącej zapadalności czerniaka złośliwego w Polsce jest podejściem zawyżającym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

W poniższej tabeli (Tabela 5) przedstawiono opisane wcześniej oszacowania populacji ogólnej.

Tabela 5.
Oszacowania populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Keytruda

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego	3086	3182	3278	3374	3470	3566
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	2468	2545	2622	2699	2776	2853
w tym w stopniu III (nieoperacyjny)	463	477	492	506	521	535
w tym w stopniu IV	154	159	164	169	174	178
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów		247	255	262	270	278
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego i z przerzutami)		883	910	937	964	991

Ostatecznie liczba nowych osób ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Keytruda będzie mieścić się w zakresie 883-991 osób rocznie.

2.8. Populacja docelowa i rozpowszechnienie terapii

Populację docelową dla preparatu Keytruda[®] stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego w proponowanej formie, tj. osoby spełniający łącznie następujące warunki:

- histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
- brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1;
- rozpoczynanie leczenia pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
- brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
- wiek \geq 18 lat;
- stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;

- wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- aktywność AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubiny bezpośredniej \leq GGN u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Liczebność populacji docelowej obliczono kompilując dane dotyczące zapadalności na czerniaka złośliwego w Polsce, danych o stopniu zaawansowania tego nowotworu, dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych oraz ich skuteczności. Liczba osób, która może być leczona w danym roku pembrolizumabem zależy w dużej mierze od skuteczności stosowanych wcześniej terapii oraz skuteczności i rozpowszechnienia samego pembrolizumabu (ze względu na istotny wpływ na długość przeżycia osób stosujących ocenianą interwencję), a więc stanowi wynik analizy BIA. Z tego względu w niniejszym rozdziale przedstawiono liczbę osób rozpoczynających leczenie w kolejnych latach. Wartość ta została określona w następujących krokach:

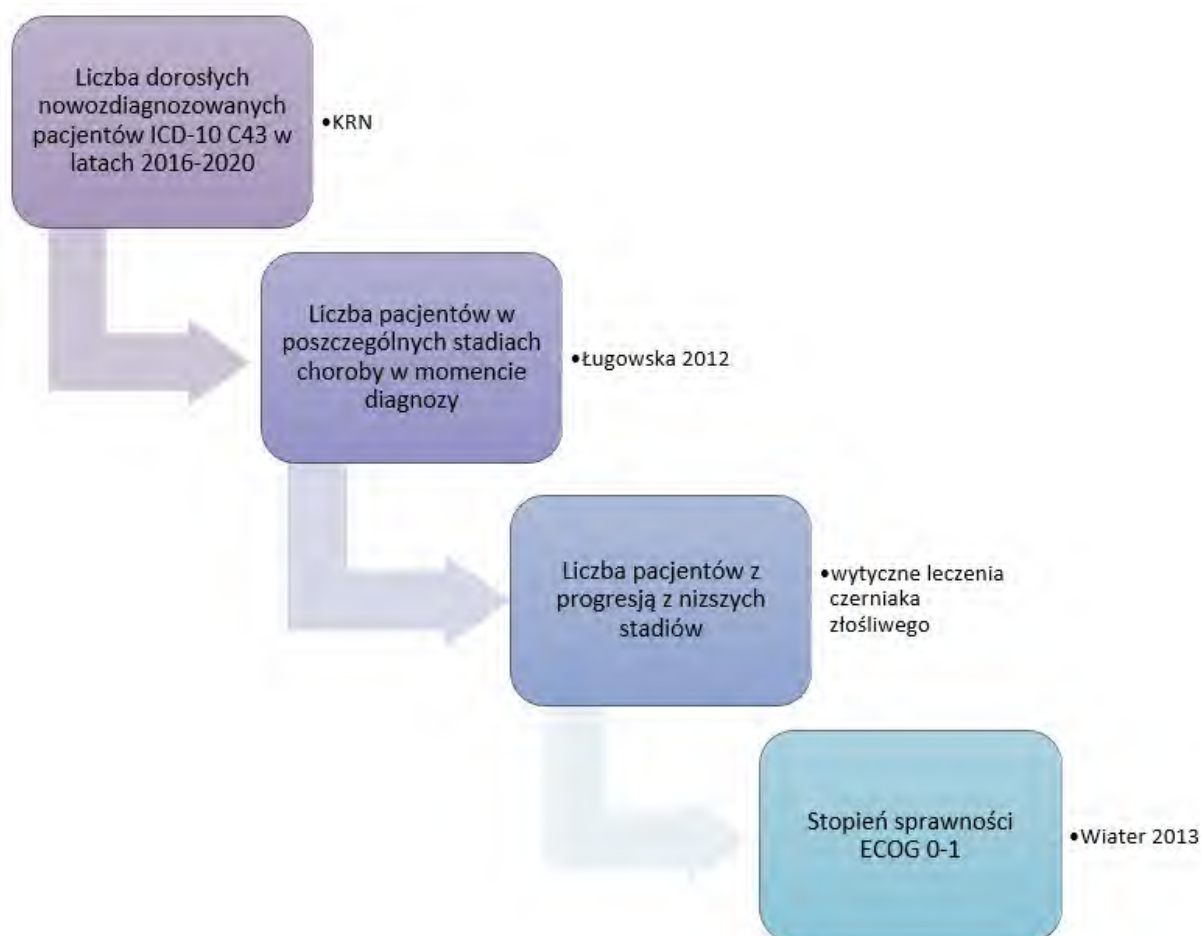
- oszacowano liczbę nowo zdiagnozowanych osób spełniających kryteria włączenia do programu lekowego;
- określono rozpowszechnienie terapii w pierwszej linii leczenia;
- na podstawie skuteczności poszczególnych terapii, wykorzystując krzywe PFS i OS określono jaką liczbę pacjentów z grupy nowo zdiagnozowanych w danym roku będzie rozpoczynać leczenie w kolejnych rzutach w następnych latach.

Poszczególne kroki obliczeń przedstawiono w poniższych rozdziałach.

2.8.1. Liczba nowo zdiagnozowanych osób spełniających kryteria włączenia do programu

Sposób wyznaczenia liczebności nowo zdiagnozowanych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat wyznaczenia liczebności nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu



Ze względu na brak dostępnych źródeł danych, w obliczeniach założono, że wszyscy pacjenci z tak wyznaczonej populacji spełniają pozostałe kryteria włączenia (możliwość oceny odpowiedzi RECIST, odpowiednie wyniki badań morfologicznych i biochemicznych, brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, wykluczenie ciąży oraz ewentualne przesunięcie w rozpoczęciu leczenia spowodowane działaniami niepożądanymi), co może powodować niewielkie przeszacowanie populacji docelowej.

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku czerniaka skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [13] dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C43 w latach 1999–2012 (Rysunek 2). Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Do danych dopasowano trend liniowy otrzymując prognozę na lata 2013–2020. (Tabela 6)

Rysunek 2.

Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób w wieku co najmniej 15 lat

Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w Polsce w latach 1999-2012

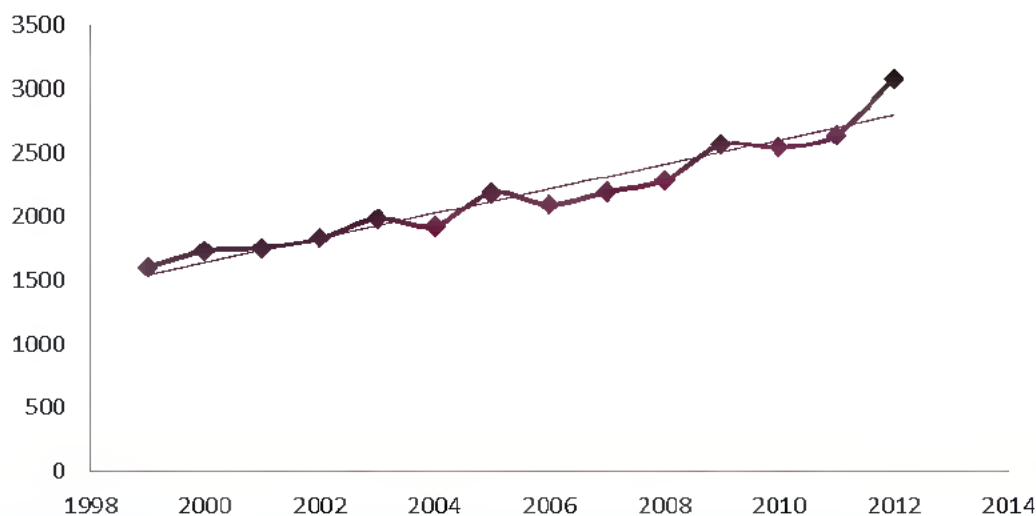


Tabela 6.

Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba nowych przypadków czerniaka	2893	2989	3086	3182	3278	3374	3470	3566

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [14], w której raportowano, iż pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) to 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. Pacjenci ci kwalifikują się do leczenia farmakologicznego, w tym z zastosowaniem pembrolizumabu. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów *in-transit*, terapią z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka złośliwego [6], wczesne wykrycie i usunięcie czerniaka daje blisko 90% prawdopodobieństwo wyzdrowienia. Niemniej jednak u części pacjentów pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego następuje progresja choroby do stadium nieoperacyjnego. Pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV. W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że występuje ona u 10% analizowanej grupy chorych, najpewniej zawyżając wartość rozważanego parametru. Najczęściej wznowa choroby następuje po 1–3 latach od zabiegu [6]. Z tego względu w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją choroby z niższych stanów uwzględnioną wartość odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim, co w świetle rosnącej zapadalności czerniaka złośliwego w Polsce jest podejściem zawyżającym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

Dane na temat stopnia sprawności uzyskano z badania przedstawionego w publikacji Wiater 2013 [15] przeprowadzonego w populacji chorych o definicji zbieżnej z definicją populacji docelowej. W badaniu tym stopień sprawności ECOG 0–1 odnotowano u ok. 82% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. (Tabela 7)

Tabela 7.
Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego kwalifikujących się do programu lekowego

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego	3086	3182	3278	3374	3470	3566
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	2468	2545	2622	2699	2776	2853
w tym w stopniu III (nieoperacyjny)	463	477	492	506	521	535
w tym w stopniu IV	154	159	164	169	174	178
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów		247	255	262	270	278
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów		883	910	937	964	991
Liczba pacjentów o sprawności 0-1 wg skali ECOG		724	746	768	790	812

Stąd, liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego leczenia pembrolizumabem w ciągu roku waha się od 724 w 2016 roku do 812 pacjentów w roku 2020.

2.8.2. Rozpowszechnienie poszczególnych terapii w populacji docelowej

Na podstawie opinii eksperta opublikowanej w analizie HTA przedłożonej w agencji AOTMIT dla preparatu Yervoy (ipilimumab) w 2012 roku [16] przyjęto, że do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się 80% pacjentów spośród chorych z zaawansowanym czerniakiem. Informację tą uwzględniono w oszacowaniach liczby osób z populacji docelowej kwalifikującej się do I linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, gdy parametr ten będzie równy 100%.

Scenariusz istniejący

Aktualnie w I linii leczenia stosowane są wemurafenib, dabrafenib i chemioterapeutyki. Głównym kryterium włączenia do terapii zarówno wemurafenibem jak i dabrafenibem jest potwierdzenie mutacji BRAF. Zgodnie z danymi w pracy Ługowska 2012 [14], odsetek pacjentów z mutacją BRAF w Polsce wynosi 45%. Tak więc w obliczeniach uwzględniono, że 45% pacjentów w I linii leczenia stosuje wemurafenib lub dabrafenib. W pozostałych przypadkach stosowane są chemioterapeutyki. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, gdy parametr ten będzie równy 40% lub 50%.

W związku z tym, że dabrafenib jest refundowany w ramach programu lekowego dopiero od 1 lipca 2015 roku i brak jest jakichkolwiek danych dotyczących liczby osób leczonych tym lekiem oraz nie ma istotnych różnic w skuteczności obu leków we wpływie na przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji, założono, że 50% pacjentów z mutacją BRAF stosuje aktualnie dabrafenib, a reszta wemurafenib. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano skrajne scenariusze – gdy parametr ten (udział dabrafenibu) będzie równy 0% lub 100%.

Do II linii kwalifikowani są pacjenci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia wemurafenibem, dabrafenibem lub chemioterapeutykami. U takich pacjentów możliwe jest zastosowanie ipilimumabu lub chemioterapii. Na podstawie danych zaraportowanych przez NFZ [17], od lipca 2014, ipilimumabem leczonych było 97 osób, co stanowi, zgodnie z oszacowaniami epidemiologicznymi przedstawionymi w poprzednim rozdziale, około 90% pacjentów zakwalifikowanych do II linii leczenia w tym okresie. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w kolejnych latach wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia ipilimumabem będą poddawani terapii tym lekiem, jako że w chwili obecnej nie ma skuteczniejszej terapii w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Scenariusz nowy

Zgodnie z opinią Prof. dr. hab. med. Piotra Rutkowskiego, u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF, pomimo spełniania kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, pembrolizumab będzie stosowany dopiero w II linii leczenia,. Jest to spowodowane ograniczeniami systemowymi – u grupy chorych BRAF+ alternatywą leczenia jest wemurafenib lub dabrafenib, lecz te substancje mogą być stosowane tylko w leczeniu pierwszego rzutu. W związku z powyższym, by w razie niepowodzenia terapii nie pozbawić pacjenta alternatywnych ścieżek terapii, w tej podgrupie pacjentów przyjęto, że nic się nie zmieni w stosunku do scenariusza istniejącego.

W pozostałych przypadkach założono, że pembrolizumab, jako lek znacznie skuteczniejszy od terapii obecnie dostępnych będzie leczeniem z wyboru, tzn. jego rozpowszechnienie będzie docelowo wynosiło 100%. W praktyce oznacza to, że pembrolizumab zastąpi całkowicie chemioterapię, która będzie stosowana dopiero po wyczerpaniu wszystkich pozostałych możliwości. Udział pembrolizumabu w pierwszym roku refundacji określono na podstawie danych dotyczących finansowania ipilimumabu w pierwszym roku po wejściu decyzji o refundacji leku.

2.8.3. Dynamika włączania pacjentów do leczenia w kolejnych liniach terapii

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie zaawansowanego czerniaka rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych miesiącach, tzn. że w danym roku co miesiąc leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim miesiącu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy wszyscy pacjenci będą włączani do terapii na początku roku.

Osoby nowo zdiagnozowane (liczebność oszacowana w rozdziale 2.8) kwalifikowane są do leczenia w pierwszej linii, zgodnie z rozpowszechnieniem opisanym w rozdziale 2.8.2. Następnie pacjenci włączani są kolejno do leczenia w drugiej linii – odpowiedni odsetek po pierwszym, drugim i kolejnym roku leczenia pierwszego rzutu (aż do 7 roku od momentu rozpoczęcia leczenia). Odsetek osób zakwalifikowanych do kolejnych linii terapii oszacowano przy wykorzystaniu krzywych OS i PFS opisanych szczegółowo w analizie ekonomicznej [21]. Odsetek osób zakwalifikowanych do kolejnej linii terapii po niepowodzeniu leczenia wyznaczono zgodnie z poniższym wzorem:

$$f(i) = \begin{cases} OS_i - PFS_i, & i = 1 \\ PFS_{i-1} - PFS_i, & i > 1 \end{cases}$$

Gdzie $f(i)$ oznacza odsetek osób z niepowodzeniem danej terapii w i -tym roku od rozpoczęcia leczenia (czyli kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia w roku następnym), natomiast OS_i oraz PFS_i oznaczają odpowiednio wartość krzywej przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji na koniec roku i . Wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie daną terapią kwalifikowanych do terapii w drugiej linii po leczeniu pierwszego rzutu

Rok od momentu diagnozy	1	2	3	4	5	6	7
Pembrolizumab	27,88%	15,08%	10,51%	6,46%	3,97%	2,44%	1,52%
Wemurafenib	19,49%	29,28%	4,94%	0,21%	0,00%	0,00%	0,00%
Dabrafenib	22,52%	32,98%	7,62%	0,50%	0,01%	0,00%	0,00%
Chemioterapia	34,77%	9,28%	1,47%	0,12%	0,01%	0,00%	0,00%

Przyjęta metodyka obliczeń może skutkować przeszacowaniem liczby osób zakwalifikowanych do drugiej linii a zdiagnozowanych co najmniej 2 lata wcześniej, jednak patrząc na krzywe PFS i OS można wnioskować, że pacjent z progresją żyje relatywnie długo, zatem przeszacowanie powinno być minimalne. Należy nadmienić, że ewentualne zawyżenie liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego.

2.8.4. Podsumowanie

Populację docelową dla pembrolizumabu stanowią pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych spełniający szczegółowe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów, dane z polskich badań epidemiologicznych oraz dane dotyczące efektywności leczenia.

Oszacowanie liczby osób spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, ze względu na wiarygodność źródeł danych, wydaje się być dokładne, a przyjęte założenia mogą skutkować jedynie niewielkim przeszacowaniem tej wartości. Należy przy tym nadmienić, że ewentualne zawyżenie

liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego. Poniżej w tabeli przedstawiono liczbę pacjentów kwalifikującą się do leczenia pembrolizumabem w kolejnych latach w poszczególnych liniach terapii oraz sumaryczną liczbę pacjentów. Liczba pacjentów kwalifikujących do II linii (w scenariuszu nowym) zależy będzie od liczby osób leczonych pembrolizumabem w I linii.

Tabela 9.
Liczebność populacji pacjentów, kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem w kolejnych latach

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
I linia leczenia	579	597	615	632	650
II linia leczenia	274	288	301	312	321
Razem	853	885	916	944	971

W poniższych tabelach przedstawiono wynik oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi substancjami w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Tabela 10.
Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz istniejący

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
I linia leczenia	579	597	615	632	650
pembrolizumab	0	0	0	0	0
wemurafenib	130	134	138	142	146
dabrafenib	130	134	138	142	146
CTH	319	328	338	348	357
II linia leczenia	274	288	301	312	321
pembrolizumab	0	0	0	0	0
ipilimumab	274	288	301	312	321
CTH	0	0	0	0	0

Tabela 11.
Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz nowy

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
I linia leczenia	579	597	615	632	650
pembrolizumab	239	328	338	348	357
wemurafenib	130	134	138	142	146
dabrafenib	130	134	138	142	146
CTH	80	0	0	0	0
II linia leczenia	274	271	292	329	362

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
pembrolizumab	205	205	165	160	164
ipilimumab	68	67	128	169	198
CTH	0	0	0	0	0

2.9. Zużycie zasobów

2.9.1. Dawkowanie leków

2.9.1.1. Charakterystyka pacjentów

Ze względu na fakt, iż dawka ipilimumabu i pembrolizumabu zależy od wagi pacjenta, dokonano oszacowania średniej masy ciała. W niniejszej analizie zdecydowano się skorzystać z wyników analizy BIA dla preparatu Yervoy [16]. Na podstawie danych pochodzących z badania ankietowego dotyczącego wagi Polaków [22], średnia masa ciała pacjenta wynosi około 72 kg. (Tabela 12)

Tabela 12.
Średnia masa ciała pacjenta

Zakres wagowy	Odsetek osób z daną wagą	Średnia waga w zakresie
<50	4,7%	43
51-55	6,4%	53
56-60	11,7%	58
61-65	11,7%	63
66-70	14,2%	68
71-75	15,5%	73
76-80	11,2%	78
81-85	8,0%	83
86-90	7,0%	88
91-95	3,5%	93
96-100	3,0%	98
>100	3,0%	125
Średnia masa ciała		72,09

Ponieważ każdy z rozważanych w obliczeniach schematów chemioterapii (CTH) stosowany jest w dawce zależnej od powierzchni ciała chorych (Tabela 14), w analizie przyjęto, że powierzchnia ciała pacjenta w badanej populacji wynosi 1,7 m². Informacje zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [14].

2.9.1.2. Schematy terapii

Dawkowanie dla wemurafenibu, ipilimumabu i dabrafenibu przyjęto zgodnie z aktualnie obowiązującym schematem dawkowania leków przedstawionym w programie lekowym, natomiast dawkowanie pembrolizumabu przyjęto zgodnie ze schematem opisanym we wnioskowanym projekcie programu lekowego (Tabela 13).

Tabela 13.
Dawkowanie leków w leczeniu czerniaka złośliwego.

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawkowanie
Zelboraf®	Wemurafenib	960 mg dwa razy na dobę przez 28 dni
Yervoy®	Ipilimumab	3 mg/ kg m.c. w 1, 4, 7 i 10 tygodniu
Tafinlar®	Dabrafenib	150 mg dwa razy na dobę
Keytruda®	Pembrolizumab	2 mg/ kg m.c. co 3 tygodnie

m.c masa ciała

Na podstawie publikacji Ługowska 2012 [14] określono schematy chemioterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka, czas trwania leczenia oraz dawki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w najczęściej stosowanych schematach chemioterapii. (Tabela 14)

Tabela 14.
Najczęściej stosowane schematy CTH w leczeniu czerniaka zaawansowanego – opinia ekspertów (Ługowska 2012 [14])

Lp	Schemat leczenia (nazwa leku)	Podział leczonych pacjentów	Dawka (mg/m ² co 3 tyg.)	Czas trwania leczenia (tygodnie)
I linia terapii				
1	DTIC (dakarbazyne)	70%	1265,63	18,5
	DDP (cisplatyna)		70	
2	DTIC (dakarbazyne)	30%	850	21
	VBL (vinbłastyne)		6,9	
II linia terapii				
1	BLEO (bleomycyn)	33%	33,75	24
	DTIC		900	
	VCR (vincristine)		9	
2	Carboplatin	25%	300	21
	Paclitaxel		150	
3	DTIC	17%	1000	15
4	DDP	17%	56,25	20
	Paclitaxel		202,5	
5	DDP	9%	80	18
	DTIC		800	
	VBL		4,8	

Lp	Schemat leczenia (nazwa leku)	Podział leczonych pacjentów	Dawka (mg/m ² co 3 tyg.)	Czas trwania leczenia (tygodnie)
III linia terapii				
1	Carboplatin	50%	300	17,5
	Paclitaxel		150	
2	Paclitaxel	50%	300	5

2.9.2. Średnia liczba cykli na jednego pacjenta rozpoczynającego terapię

Na potrzeby analizy obliczono średnią liczbę cykli poszczególnych preparatów w kolejnych latach terapii – na jednego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Jeden cykl odpowiada:

- liczbie dawek w przypadku pembrolizumabu, ipilimumabu i chemioterapii,
- liczbie 4-tygodniowego okresu leczenia w przypadku wemurafenibu i dabrafenibu (skumulowana 4-tygodniowa dawka).

Zgodnie z zapisami programów lekowych leczenie wemurafenibem, dabrafenibem, ipilimumabem i pembrolizumabem w programie lekowym trwa do chwili wystąpienia progresji choroby u pacjenta. Z tego względu założono, że pacjenci kończą przyjmowanie leków w momencie wystąpienia progresji (również dla chemioterapii). Wyjątkiem jest tu ipilimumab – w tym przypadku lekowym pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu (a więc odstawienie leku) zaleca się po 12 tygodniu lub po podaniu ostatniej dawki – z tego względu założono, że wszyscy żyjący pacjenci otrzymują kolejne dawki.

Do wyznaczenia szukanych wartości, wykorzystano krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) lub krzywe przeżycia całkowitego (OS) opisane szczegółowo w analizie ekonomicznej [21]. Średnią liczbę dawek wyznaczono jako iloraz przybliżenia całki krzywej OS (dla ipilimumabu) lub PFS (dla pozostałych terapii) oraz długości cyklu danej terapii, przy założeniu, że progresja choroby sprawdzana jest:

- w przypadku pembrolizumabu co 3 tygodnie, czyli zgodnie z częstotliwością podawania leku jako że zgodnie z programem lekowym odpowiedź na leczenie powinna być sprawdzana przy klinicznym podejrzeniu progresji;
- przypadku wemurafenibu i dabrafenibu co tydzień – ze względu na częstość podawania leku (założenie konserwatywne),
- w przypadku chemioterapii co 3 tygodnie, czyli również zgodnie z częstotliwością dawkowania.

Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Średnia liczba dawek w poszczególnych interwencjach na jednego pacjenta włączanego do leczenia (indeks górny oznacza linię leczenia)

Rok terapii	I linia leczenia				II linia leczenia		
	Pembro ¹	Wem [*]	Dab [*]	CTH ¹	Pembro ²	Ipi ²	CTH ²
1	10,71	8,31	8,91	6,84	8,07	3,33	6,84
2	6,09	2,40	3,09	1,03	3,40		1,03
3	3,98	0,26	0,44	0,12	2,40		0,12
4	2,38	0,04	0,07	0,01	1,66		0,01
5	1,50	0,04	0,05	0,00	1,26		0,00
Srednia całkowita liczba dawek**	24,66	11,06	12,57	8,01	16,80	3,33	8,01

*skumulowana dawka 4-tygodniowa

**w 5-letnim horyzoncie czasowym

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

W analizie przyjęto wycenę punktu rozliczeniowego w rodzaju leczenie szpitalne na poziomie 52 zł/ punkt, natomiast w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna na poziomie 10 zł/ punkt.

Wycena punktów rozliczeniowych NFZ warunkowana jest poszczególnymi umowami jakie zawierają świadczeniodawcy z płatnikiem publicznym – wyceny punktów rozliczeniowych w odpowiednich rodzajach świadczeń mogą nieznacznie różnić się, jednak należy zaznaczyć, iż oscylują wokół wartości 52 zł (dla lecznictwa szpitalnego) oraz 10 zł (dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) – w celu ujednoczenia wyceny przyjęto w analizie wyszczególnione wartości.

Znaczne zróżnicowanie wyceny punktu obserwuje się w ramach poszczególnych świadczeń realizowanych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w związku z tym zaprezentowano przykładowe (losowe) wyceny punktu w zależności od produktu kontraktowanego.

Tabela 16.
Przykładowe wyceny punktu NFZ w zależności od kontraktowanego produktu

Produkt kontraktowany	Przykładowa wycena punktu – 2015 rok
Świadczenia w zakresie onkologii	12,00 zł
Świadczenia w zakresie endokrynologii	10,66 zł
Świadczenia w zakresie reumatologii	10,30 zł
Świadczenia w zakresie leczenia chorób naczyń	9,70 zł

Produkt kontraktowany	Przykładowa wycena punktu – 2015 rok
Świadczenia w zakresie otolaryngologii	9,00 zł
Świadczenia w zakresie neurologii	8,80 zł

2.10.1. Koszty leków

Pembrolizumab

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Limit finansowania leku oszacowano przy założeniu, że lek ten zostanie wpisany do odrębnej grupy limitowej. (Tabela 17)

Tabela 17.
Koszt preparatu Keytruda®

Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Liczba mg w opakowaniu	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Koszt tygodniowej terapii
■	■	■	50	■	■	■

*zależny od masy ciała pacjenta; przyjęto średnią masę ciała pacjenta 72 kg.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku [23] „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.”

Ze względu na fakt, iż zastosowanie pembrolizumabu przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w porównaniu ze wszystkimi komparatorami, zgodnie z ustawą należy utworzyć odrębną grupę limitową w ramach, której finansowany będzie produkt Keytruda®.

Pozostałe leki

Koszty substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych (wemurafenib, dabrafenib, ipilimumab) oraz substancji czynnych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. [9]), zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [18]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 18)

Tabela 18.
Leki w programie lekowym B.48, B.59 oraz B.72.

Dawka, opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Wemurafenib (Zelboraf[®])				
240 mg, 56 tabl. powł.	5909990935581	8 964 zł	9 412,20 zł	9 412,20 zł
Ipilimumab (Yervoy[®])				
5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	5909990872459	73 773,72 zł	77 462,41 zł	77 462,41 zł
5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990872442	18 443,16 zł	19 365,32 zł	19 365,32 zł
Dabrafenib (Tafinlar[®])				
75 mg, 120 kaps.	5909991078645	32 978,16	34 627,07	34 627,07
75 mg, 28 kaps.	5909991078607	7 694,9	8 079,65	8 079,65
50 mg, 120 kaps.	5909991078591	21 985,44	23 084,71	23 084,71
50 mg, 28 kaps.	5909991078584	5 129,94	5 386,44	5 386,44

Koszt jednostkowy poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych substancji za okres 05.2014 – 04.2015. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (Wariant D1) przetestowano sytuację, gdy koszty jednostkowe oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku (dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek). (Tabela 19)

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Zelboraf, Yervoy i Tafinlar określono wielkość dawki przypadającą na jeden tydzień terapii. W przypadku ipilimumabu, gdzie dawka zależy od wagi pacjenta, do obliczenia dawki przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 72 kg (szczegóły w rozdziale 2.9.1.1). Koszt tygodniowy terapii obliczono jako iloczyn ceny za mg substancji i dawki tygodniowej. (Tabela 19)

W analizie nie przedstawiono kosztów generowanych przez stratę leków (wastage), gdyż zgodnie z obowiązującym prawem (Zarządzenie Nr 7/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późn. zmianami) „Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu.” Zatem ewentualny wastage nie ma wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Tabela 19.
Średni koszt za mg substancji oraz średni koszt tygodniowej terapii.

Substancja	Dawka tygodniowa	Cena NFZ za mg		Koszt tygodniowej terapii	
		Analiza podstawowa	Wariant D1	Analiza podstawowa	Wariant D1
Wemurafenib (Zelboraf)	13 440 mg	0,70 zł	0,54 zł	9 412,20 zł	7 238,16 zł
Ipilimumab (Yervoy)	2 100 mg*	387,31 zł	387,06 zł	27 922,77 zł	27 904,95 zł
Dabrafenib (Tafinlar)	72 mg	3,85 zł	3,85 zł	8 079,65 zł	8 079,65 zł

*dawka zależy od masy ciała pacjenta.

Koszt chemioterapii obliczono na podstawie informacji o schematach chemioterapii zamieszczonych w rozdziale 2.9.1.2 oraz średnich kosztów za mg substancji czynnych (szczegółowe informacje w rozdziale 12.2) uwzględnionych w schematach leczenia czerniaka. (Tabela 20) Do obliczeń przyjęto średni koszt CTH ważony czasem leczenia danym schematem. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, uwzględniające minimalny koszt (tj. z I linii leczenia) oraz maksymalny koszt CTH (tj. z II linii leczenia).

Tabela 20.
Schematy CTH w leczeniu czerniaka (Ługowska 2012 [14])

Lp	Schemat leczenia (nazwa leku)	Koszt tygodniowej terapii pacjenta	
		Analiza podstawowa	Wariant D1
I linia terapii			
1	DTIC (dakarbazyne)	116,59 zł	115,88 zł
	DDP (cisplatyna)		
2	DTIC (dakarbazyne)	116,59 zł	115,88 zł
	VBL (vinblastyna)		
II linia terapii			
1	BLEO (bleomycyn)	221,20 zł	190,79 zł
	DTIC		
	VCR (vincristine)		
2	Carboplatin	221,20 zł	190,79 zł
	Paclitaxel		
3	DTIC	221,20 zł	190,79 zł
	DDP		
4	Paclitaxel	221,20 zł	190,79 zł
	DDP		
5	DTIC	221,20 zł	190,79 zł
	VBL		
III linia terapii			
1	Carboplatin	159,30 zł	80,17 zł

Lp	Schemat leczenia (nazwa leku)	Koszt tygodniowej terapii pacjenta	
		Analiza podstawowa	Wariant D1
	Paclitaxel		
2	Paclitaxel		
Sredni koszt CTH		168,13 zł	138,19 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10.3. Koszty podania leków

Pembrolizumab i ipilimumab podawane są w postaci krótkiego wlewu dożylnego co 3 tygodnie, zatem założono że każde podanie leku będzie realizowane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdzie założono, że podanie tych leków odbywa się w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

Wemurafenib i dabrafenib podawane są odpowiednio w postaci tabletek i kapsułek dwa razy dziennie, przyjęto, że leki te będą wydawane choremu w trybie ambulatoryjnym raz na 4 tygodnie.

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [19]. (Tabela 21)

Tabela 21.
Koszt podania leków w programach lekowych.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość świadczenia
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	468 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52 zł	104 zł

Uwzględnione w analizie schematy CTH podawane są dożylnie co 3 tygodnie. Wszystkie substancje czynne znajdują się w katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w części A (zał. Nr 1n do Zarządzenia nr 25/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 maja 2015 r. [24]).

Koszty podania substancji czynnych z katalogu chemioterapii wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [20]. (Tabela 22)

Tabela 22.
Koszt podania CTH

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość świadczenia
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52 zł	364 zł

2.10.4. Koszty monitorowania terapii

Wemurafenib, Ipilimumab, Dabrafenib

Diagnostyka pacjentów leczonych w ramach PL rozliczana jest na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej, na którą składają się badania związane z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia. W analizie założono, że ryczałt za diagnostykę pacjentów rozliczany jest proporcjonalnie do długości terapii wyrażonej w tygodniach oraz pełna kwota ryczałtu odpowiada 52 tygodniom leczenia. Koszty procedur związanych z diagnostyką w PL dla wemurafenibu, ipilimumabu i dabrafenibu pacjentów określono na podstawie zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). (Tabela 23)

Tabela 23.
Diagnostyka w programach lekowych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Wartość świadczenia
5.08.08.0000055	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	101,44	52 zł	5 275 zł
5.08.08.0000066	Diagnostyka w programie Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	27,04	52 zł	1 406 zł
5.08.08.0000080	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)	116,6	52 zł	6 063 zł

Pembrolizumab

Koszt diagnostyki w programie leczenia czerniaka skóry pembrolizumabem oszacowano zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego.

W ramach kwalifikacji do PL pacjent wykonuje następujące badania diagnostyczne:

- histologiczne potwierdzenie czerniaka
- ocenę obecności mutacji BRAF V600
- diagnostyka obrazowa
- pomiar masy ciała
- pełne badanie przedmiotowe
- ocenę sprawności w skali ECOG
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym
- elektrokardiogram (EKG)
- pełną morfologię z rozmazem i liczbą płytek,
- parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
- badanie ogólne moczu.

Rozliczenie powyższych badań, z wyjątkiem pierwszych trzech, odbywa się w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu, które zostało wycenione na 7 pkt [26], co przy wycenie punktu na poziomie 10 zł wynosi 70 zł. (Tabela 24)

Tabela 24.
Koszt roczny świadczeń specjalistycznych w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10 zł	70 zł

Koszty związane z diagnostyką obrazową obliczono jako średnią trzech świadczeń związanych z wykonaniem tomografii komputerowej oraz dwóch świadczeń związanych z wykonaniem rezonansu magnetycznego

Tabela 25.
Badanie tomografii komputerowej / rezonansu magnetycznego – średnia wartość punktowa

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia kosztofonnego	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez wzmocnienia kontrastowego	45	71,00
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze wzmocnieniem kontrastowym	60	
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65	
5.03.00.0000102	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych 1) innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	85	
5.03.00.0000103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych 1) innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	100	

W analizie przyjęto, iż histopatologiczne potwierdzenie czerniaka rozliczane jest w ramach świadczenia Z90 – świadczenie zabiegowe – grupa 90 [26], które zostało wycenione na 20 pkt. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 26)

Tabela 26.
Koszt przeprowadzenia histopatologicznego potwierdzenia czerniaka

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Z90 Świadczenie zabiegowe - grupa 90	20	10 zł	200 zł

W analizie przyjęto, iż ocena obecności mutacji BRAF V600 rozliczana jest w ramach świadczenia 5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych, które zostało wycenione na 45 pkt. Wycenę punktu, zgodnie z danymi zamieszczonymi w Informatorze o umowach NFZ [27], przyjęto na poziomie 11 zł. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 27)

Tabela 27.
Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Ocena obecności mutacji BRAF V600	45	11 zł	495 zł

Zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego u pacjentów leczonych pembrolizumabem konieczne jest wykonanie diagnostyki obrazowej (TK / MRI) wybranych obszarów ciała przed upływem 12 tygodnia leczenia, a następnie co 3 miesiące, a także badań laboratoryjnych co 6–12 tygodni.

Przyjęto, że pacjent wykonuje średnio 5 razy w ciągu roku badania laboratoryjne (rozliczane w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu) oraz 4 razy w ciągu roku diagnostykę obrazową

Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia pembrolizumabem oszacowano po zsumowaniu świadczeń wykonywanych w momencie kwalifikacji pacjenta do PL oraz świadczeń wykonywanych w trakcie leczenia pacjenta w PL.

Wartość punktową diagnostyki oszacowano na 89,40 punktów. Łączne roczne koszty świadczeń wyniosły 4 665 zł.

Tabela 28.
Koszt monitorowania terapii pembrolizumabem

Nazwa świadczenia	Liczba powtórzeń	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt całkowity świadczenia
Badania wykonywane przy kwalifikacji				
Histopatologiczne potwierdzenie czerniaka	1	20	10 zł	200 zł
Ocena obecności mutacji BRAF	1	45	11 zł	495 zł
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	7	10 zł	70 zł
Badanie TK / MRI	1	71	10 zł	710 zł
Badania wykonywane w trakcie monitorowania leczenia				
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5	7	10 zł	350 zł
Badanie TK / MRI	4	71	10 zł	2 840 zł
Koszt całkowity				4 665 zł

CTH

W przypadku leczenia chemioterapeutycznego, zgodnie z Zarządzeniem Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [20], diagnostyka i monitorowanie może być rozliczane w ramach świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii. Świadczenie to może być realizowane nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące i obejmuje „udzielanie porad specjalistycznych oraz wykonywanie w trakcie porady pakietu badań laboratoryjnych lub obrazowych zgodnie z obowiązującymi – w oparciu o aktualną wiedzę medyczną - zasadami postępowania medycznego dotyczącymi leczenia nowotworów chemioterapią i monitorowania skuteczności leczenia. Panel wykonanych badań musi być dostosowany do nowotworu, którego leczenie monitoruje się” [28]. Szczegóły w tabeli (Tabela 29). W analizie przyjęto, że okresowa kontrola skuteczności chemioterapii będzie odbywać się co 8 tygodni.

Tabela 29.
Ocena skuteczności chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Wartość świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	260 zł

2.10.5. Koszty działań niepożądanych

Koszty związane z działaniami niepożądanymi zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [21] (Tabela 30). Koszty z poszerzonej perspektywy płatnika i pacjenta uwzględniono w analizie wrażliwości.

Tabela 30.
Koszty działań niepożądanych

Działania niepożądane	Koszt NFZ	Koszt NFZ+Pacjent
Anemia	528,66 zł	664,74 zł
Zapalenie jelita grubego	4 160,00 zł	4 160,00 zł
Biegunka	43,82 zł	149,26 zł
Zaburzenia endokrynologiczne	319,15 zł	386,05 zł
Zmęczenie	130,00 zł	147,30 zł
Leukopenia	5 823,23 zł	5 823,23 zł
Neutropenia	5 823,23 zł	5 823,23 zł
Wysypka	35,00 zł	35,00 zł
Rak płaskonabłonkowy	1 820,00 zł	1 820,00 zł
Rogowiak kolczystokomórkowy	624,00 zł	624,00 zł
Gorączka	36,37 zł	39,35 zł

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- odsetek leczonych farmakologicznie w badanej populacji;
- odsetek pacjentów z mutacją BRAF;
- rozpowszechnienie dabrafenibu w populacji pacjentów z mutacją BRAF;
- ceny leków wg komunikatów DGL;
- dynamika włączania pacjentów do terapii;
- koszt podania pembrolizumabu i ipilimumabu,
- koszt chemioterapii,

- perspektywa analizy.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 12.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie refundowany. W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Keytruda® od 1 marca 2016 roku będzie refundowany w ramach programu lekowego leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych.

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba nowych pacjentów, rozpoczynających leczenie pierwszego rzutu w scenariuszu istniejącym wynosi 579 osób w 2016 roku i wzrasta do 650 osób w 2020 roku. Liczba osób rozpoczynających leczenie w II linii wynosi 274 w roku 2016 i wzrasta stopniowo by osiągnąć wartość 321 pacjentów w roku 2020.

Tabela 31.
Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz istniejący

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
I linia leczenia	579	597	615	632	650
pembrolizumab	0	0	0	0	0
wemurafenib	130	134	138	142	146
dabrafenib	130	134	138	142	146
CTH	319	328	338	348	357
II linia leczenia	274	288	301	312	321
pembrolizumab	0	0	0	0	0
ipilimumab	274	288	301	312	321
CTH	0	0	0	0	0

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających terapie w I linii w scenariuszu nowym jest taka sama, jak w scenariuszu istniejącym i wynosi 579 osób w roku 2016 i 650 osób w roku 2020, w tym osób rozpoczynających leczenie pembrolizumabem jest 239 w 2016 roku i 357 w 2020 roku.

W stosunku do scenariusza istniejącego obserwujemy początkowo spadek liczby osób rozpoczynających drugą linię terapii (271 i 292 w latach 2017 i 2018) spowodowany faktem, że osoby leczone pierwszorazowo pembrolizumabem dłużej pozostają w stanie bez progresji przed rozpoczęciem terapii drugiego rzutu. Z tego też powodu, oraz z faktu, iż pembrolizumab przedłuża przeżycie całkowite, po trzech latach finansowania tego preparatu obserwujemy wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii (329 w roku 2019 i 362 w 2020). Liczba

pacjentów rozpoczynających terapię pembrolizumabem w II linii wynosi odpowiednio 205 i 164 pacjentów odpowiednio w pierwszym i ostatnim roku finansowania. Początkowy spadek liczby pacjentów w drugiej linii jest spowodowany włączeniem od 2017 roku wszystkich pacjentów bez mutacji BRAF do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii. Z drugiej strony, w świetle rosnącej zapadalności na czerniaka złośliwego, zwiększa się stopniowo liczba osób leczonych pembrolizumabem w II linii w grupie BRAF+.

Tabela 32.
Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz nowy

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
I linia leczenia	579	597	615	632	650
pembrolizumab	239	328	338	348	357
wemurafenib	130	134	138	142	146
dabrafenib	130	134	138	142	146
CTH	80	0	0	0	0
II linia leczenia	274	271	292	329	362
pembrolizumab	205	205	165	160	164
ipilimumab	68	67	128	169	198
CTH	0	0	0	0	0

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia wg obecnie obowiązujących zasad (leki, podanie leku, diagnostyka, działania niepożądane) wyniosą około 184,34 mln zł w roku 2016 i wzrosną do około 213,36 mln zł w roku 2020, w tym wydatki na leki wyniosą odpowiednio około 180,83 mln zł w 2016 roku oraz około 209,30 mln zł w 2020 roku.

Tabela 33.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
Leki					
I linia leczenia					
pembrolizumab	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
wemurafenib	66,11 mln	56,31 mln	56,99 mln	58,46 mln	60,03 mln
dabrafenib	37,53 mln	51,77 mln	54,91 mln	56,77 mln	58,49 mln
CTH	1,28 mln	1,31 mln	1,35 mln	1,39 mln	1,43 mln

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
II linia leczenia					
pembrolizumab	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
ipilimumab	75,91 mln	80,00 mln	83,65 mln	86,74 mln	89,35 mln
CTH	0,01 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
Pozostałe koszty					
Podanie leku	1,66 mln	1,72 mln	1,78 mln	1,83 mln	1,89 mln
Diagnostyka	1,58 mln	1,69 mln	1,75 mln	1,80 mln	1,85 mln
Działania niepożądane	0,28 mln	0,29 mln	0,30 mln	0,30 mln	0,31 mln
RAZEM	184,34 mln	193,08 mln	200,73 mln	207,30 mln	213,36 mln

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na preparat Keytruda® wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą [REDACTED]

Tabela 34.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
Leki					
I linia leczenia					
pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
wemurafenib	66,11 mln	56,31 mln	56,99 mln	58,46 mln	60,03 mln
dabrafenib	37,53 mln	51,77 mln	54,91 mln	56,77 mln	58,49 mln
CTH	0,58 mln	0,11 mln	0,01 mln	0,00 mln	0,00 mln
II linia leczenia					
pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ipilimumab	22,03 mln	18,59 mln	34,56 mln	46,39 mln	54,67 mln
CTH	0,01 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
Pozostałe koszty					

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
Podanie leku	2,35 mln	3,70 mln	4,73 mln	5,41 mln	5,92 mln
Diagnostyka	2,25 mln	3,22 mln	3,85 mln	4,25 mln	4,56 mln
Działania niepożądane	0,17 mln	0,14 mln	0,14 mln	0,14 mln	0,15 mln
RAZEM					

3.3.2. Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych, przy braku uwzględnienia zapisów umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na preparat Keytruda® wyniosą [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą [REDACTED]

Tabela 35.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
Leki					
I linia leczenia					
pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
wemurafenib	66,11 mln	56,31 mln	56,99 mln	58,46 mln	60,03 mln
dabrafenib	37,53 mln	51,77 mln	54,91 mln	56,77 mln	58,49 mln
CTH	0,58 mln	0,11 mln	0,01 mln	0,00 mln	0,00 mln
II linia leczenia					
pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ipilimumab	22,03 mln	18,59 mln	34,56 mln	46,39 mln	54,67 mln
CTH	0,01 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
Pozostałe koszty					
Podanie leku	2,35 mln	3,70 mln	4,73 mln	5,41 mln	5,92 mln
Diagnostyka	2,25 mln	3,22 mln	3,85 mln	4,25 mln	4,56 mln
Działania niepożądane	0,17 mln	0,14 mln	0,14 mln	0,14 mln	0,15 mln
RAZEM					

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Keytruda® w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około [REDACTED]

Tabela 36.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
Leki					
I linia leczenia					
pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
wemurafenib	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
dabrafenib	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
CTH	-0,69 mln	-1,21 mln	-1,35 mln	-1,39 mln	-1,43 mln
II linia leczenia					
pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ipilimumab	-53,88 mln	-61,40 mln	-49,08 mln	-40,34 mln	-34,68 mln
CTH	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
Pozostałe koszty					
Podanie leku	0,70 mln	1,98 mln	2,95 mln	3,58 mln	4,04 mln
Diagnostyka	0,67 mln	1,54 mln	2,10 mln	2,45 mln	2,71 mln
Działania niepożądane	-0,10 mln	-0,15 mln	-0,16 mln	-0,16 mln	-0,17 mln
RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.2. Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Keytruda® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 24,91 mln zł w roku 2016 oraz około 244,52 mln zł w roku 2020, w tym wydatki na leki wzrosną o około 23,64 mln zł w 2016 i o około 237,95 mln zł w 2020.

Tabela 37.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
Leki					
I linia leczenia					
pembrolizumab					
wemurafenib	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
dabrafenib	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
CTH	-0,69 mln	-1,21 mln	-1,35 mln	-1,39 mln	-1,43 mln
II linia leczenia					
pembrolizumab					
ipilimumab	-53,88 mln	-61,40 mln	-49,08 mln	-40,34 mln	-34,68 mln
CTH	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln
Pozostałe koszty					
Podanie leku	0,70 mln	1,98 mln	2,95 mln	3,58 mln	4,04 mln
Diagnostyka	0,67 mln	1,54 mln	2,10 mln	2,45 mln	2,71 mln
Działania niepożądane	-0,10 mln	-0,15 mln	-0,16 mln	-0,16 mln	-0,17 mln
RAZEM					

3.5. Podsumowanie

Tabela 38.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
	2016	2017	2018	2019	2020
Scenariusz istniejący	184,34 mln	193,08 mln	200,73 mln	207,30 mln	213,36 mln
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)					
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)					
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)					
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)					

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Keytruda[®] podawana jest pacjentom w formie 30 minutowego wlewu dożylnego. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leczenie preparatem Keytruda[®] powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania Keytruda[®] ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie czerniaka złośliwego (wemurafenib, dabrafenim i ipilimumab). W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie czerniaka złośliwego będą w stanie prowadzić również terapię pembrolizumabem.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Keytruda[®] ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Czerniaki skóry należą do nowotworów złośliwych o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań w Polsce. Mimo, że czerniak jest nowotworem, który ze względu na lokalizację na skórze można wykryć we wczesnym stadium (wyleczalnym metodami chirurgicznymi w ok. 90%), to wciąż zaawansowanie wyjściowe tego nowotworu w Polsce jest znacznie wyższe niż w krajach Europy Zachodniej, co przekłada się na odsetek wyleczeń w naszym kraju jedynie na poziomie 60-70%. [29]

W przeciwieństwie do wielu innych nowotworów, na czerniaka cierpią najczęściej ludzie młodzi, u progu życia, w trakcie rozwoju kariery zawodowej, mający małe dzieci. Statystyki wskazują, że najwięcej zachorowań na ten nowotwór stwierdza się w grupie wiekowej 50-59 lat, ale duży odsetek chorych mieści się też w grupie od 30. do 39. roku życia [13]. Stosowanie pembrolizumabu przyczynia się do wydłużenia przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z innymi aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi. Chorzy, którzy uzyskują takie korzyści z terapii, mogą wrócić do pracy, a co za tym idzie płacą podatki i generują dochód narodowy.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Keytruda[®] zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Keytruda[®] w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Tabela 39.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Keytruda® ze środków publicznych

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Keytruda® ze środków publicznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Pembrolizumab miałby być finansowany u wszystkich pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których nie można zastosować leczenia operacyjnego, zatem finansowanie przedmiotowej terapii pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Pacjenci z brakiem mutacji BRAF mogą być leczeni pierwszorazowo tylko mało skuteczną chemioterapią, co w praktyce oznacza, że poza ipilimumabem brak jest dla nich alternatywnych terapii. Poszerzenie koszyka świadczeń gwarantowanych o przedmiotowy program lekowy zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii dla najbardziej potrzebujących pacjentów.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia działań niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii

5. PODSUMOWANIE

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych w części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych.

Populacja

Oszacowano, iż liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia w ramach proponowanego PL będzie wynosić 579 osób w pierwszym roku analizy i 650 w ostatnim roku, a do II linii odpowiednio 274 i 321 osób

Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Keytruda[®] w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie [REDACTED]

Przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Keytruda[®] w populacji docelowej analizy, wyniesie około [REDACTED]

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia wg obecnie obowiązujących zasad (leki, podanie leku, diagnostyka, działania niepożądane) wyniosą około 184,34 mln zł w roku 2016 i wzrosną do około 213,36 mln zł w roku 2020.

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda[®] ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów umowy podziału ryzyka, całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około [REDACTED]

[REDACTED] Wydatki płatnika publicznego na preparat Keytruda[®] wyniosą około [REDACTED]

W przypadku braku uwzględnienia RSS, całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] Za preparat Keytruda[®] płatnik publiczny zapłaci [REDACTED]

6. WNIOSKI

Obecnie w naszym kraju funkcjonuje kilka programów lekowych skierowanych do pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, jednak leczenie to jest obarczone szeregiem ograniczeń. W szczególności, pacjenci z brakiem mutacji BRAF mogą być leczeni pierwszorazowo tylko mało skuteczną chemioterapią, co w praktyce oznacza, że poza ipilimumabem brak jest dla nich alternatywnych terapii. Poszerzenie koszyka świadczeń gwarantowanych o przedmiotowy program lekowy zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii dla najbardziej potrzebujących pacjentów.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Należy jednak zauważyć, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też wydłużenia czasu terapii u chorych ze względu na fakt, że pembrolizumab wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

Finansowanie preparatu Keytruda® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy obecnie kwalifikują się jedynie do terapii chemioterapeutykami, a dla pozostałych pacjentów, kwalifikujących się do terapii lekami w PL będzie kolejną opcją terapeutyczną, pozwalającą na skuteczne leczenie.

7. DYSKUSJA

Niniejsza analiza dotyczy analizy wpływu na budżet płatnika finansowania pembrolizumabu (preparat Keytruda®) w ramach programu lekowego. Populację docelową dla pembrolizumabu stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym (stadium III nieoperacyjnym lub IV); czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

W 2012 roku odnotowano w Polsce 3081 przypadki zachorowań na czerniaka skóry i 1302 zgony z nimi związane. Co więcej, zapadalność na ten typ nowotworu rośnie z roku na rok liniowo, a co za tym idzie – w 2020 roku liczba zachorowań może przekroczyć 3,5 tysiąca. Rokowanie choroby zależy w znacznym stopniu od zaawansowania klinicznego – szczególnie niekorzystne obserwuje się u pacjentów w IV stadium nowotworu – przeżycie 5-letnie cechuje tutaj mniej niż 10% pacjentów.

Obecnie w naszym kraju funkcjonuje kilka programów lekowych skierowanych do pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, jednak leczenie to jest obarczone szeregiem ograniczeń. W szczególności, pacjenci z brakiem mutacji BRAF mogą być leczeni pierwszorazowo tylko mało skuteczną chemioterapią, co w praktyce oznacza, że poza ipilimumabem brak jest dla nich alternatywnych terapii. Poszerzenie koszyka świadczeń gwarantowanych o przedmiotowy program lekowy zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii dla najbardziej potrzebujących pacjentów.

Jak wspomniano wyżej, populację docelową dla pembrolizumabu stanowią pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów, dane z polskich badań epidemiologicznych oraz dane dotyczące krzywych PFS/OS. Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy w danym roku będą spełniać kryteria włączenia do programu, ze względu na wiarygodność źródeł danych, wydaje się być bardzo mocnym punktem analizy, a przyjęte założenia mogą skutkować jedynie niewielkim przeszacowaniem tej wartości. Liczba osób kwalifikujących się do drugiej linii terapii (tzn. po progresji w leczeniu pierwszorazowym) może być również nieco zawyżona: ze względu na przyjęte założenie o odsetku osób, które doznają progresji po drugim i kolejnym roku leczenia wyznaczonym jako różnica w wartościach PFS w kolejnych latach. Innymi słowy, założono, że pacjent by umrzeć, najpierw musi doznać progresji. Założenie to może skutkować przeszacowaniem liczby osób zakwalifikowanych do drugiej linii, a zdiagnozowanych co najmniej 2 lata wcześniej, jednak patrząc na krzywe PFS i OS można wnioskować, że pacjent z progresją żyje relatywnie długo. Dodatkowo, odsetki kwalifikowanych do drugiej linii spośród pacjentów, u których wykryto czerniaka 2 lata wcześniej są niskie, zatem przeszacowanie powinno być minimalne. Należy nadmienić, że ewentualne zawyżenie liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego.

W obu scenariuszach analizy przyjęto założenie, że pacjenci będą kwalifikowani do najskuteczniejszej możliwej terapii. Oznacza to docelowe rozpowszechnienie 100% ipilimumabu w II linii w scenariuszu istniejącym oraz 100% rozpowszechnienie pembrolizumabu w scenariuszu nowym – za wyjątkiem pacjentów z mutacją BRAF. W tej grupie pacjentów, zgodnie z opinią eksperta, pembrolizumab będzie stosowany dopiero w II linii: ze względu na ograniczenia systemowe: alternatywne leki (dabrafenib i wemurafenib) obecnie mogą być stosowane jedynie jako terapie pierwszego rzutu. W związku z powyższym, by w razie niepowodzenia terapii nie pozbawić pacjenta alternatywnych ścieżek terapii, lekarze nie będą stosowali pembrolizumabu jako leczenia z wyboru. Założenie o kierowaniu pacjentów na najskuteczniejszą terapię potwierdzają dane dotyczące ipilimumabu – przykładając liczbę pacjentów włączonych do programu lekowego B.59. w pierwszym półroczu finansowania terapii, przeskalowaną do całego roku do oszacowanej liczby osób kwalifikujących się do leczenia w tym programie otrzymujemy ponad 90% rozpowszechnienie.

Dodatkowo, założenie to również jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego – pembrolizumab jest droższy od komparatorów. Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak zauważyć, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też wydłużenia czasu terapii u chorych ze względu na fakt, że pembrolizumab wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

8. OGRANICZENIA

- W celu uproszczenia obliczeń, ze względu na postać krzywych PFS i OS, w analizie przyjęto założenie, że rok ma 52 tygodnie. Założenie to nie powinno mieć jednak znaczącego wpływu na wyniki analizy.
- W celu uwzględnienia założenia dotyczącego rozpoczęcia finansowania pembrolizumabu od marca 2016 przeskalowano rozpowszechnienie tej terapii dla pacjentów zdiagnozowanych w tym roku (jako 10/12), jednak nie skalowano liczby dawek przyjmowanych przez powyższą grupę w kolejnych latach. Co za tym idzie, wydatki w tej populacji są przesunięte w czasie – jednak ze względu na fakt, że przesunięcie wynosi 2 miesiące, ograniczenie to nie ma znacznego wpływu na wyniki analizy.
- W niniejszej analizie skorzystano z założeń analizy CUA dotyczącej efektywności leczenia. Zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014.
2. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: C43-C44. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C43-C44> (1.7.2015).
3. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: D03. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/D03> (1.7.2015).
4. Monge-Fuentes V, Muehlmann LA, de Azevedo RB. Perspectives on the application of nanotechnology in photodynamic therapy for the treatment of melanoma. *Nano Reviews*. 2014; 5.:
5. Czerniak skóry | KRN. <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> (1.7.2015).
6. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skóry. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf (1.7.2015).
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, i in. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(36):6199–6206.
8. Patrycja Niemczyk-Szechowska, Weronika Ilcyszyn, Magdalena Czarnecka, i in. Analiza Kliniczna. Pembrolizumab w terapii zaawansowanego czerniaka.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. | BIP. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-lipca-2015-r.> (1.7.2015).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Keytruda (pembrolizumab).
11. Research C for DE and. Approved Drugs - Pembrolizumab. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm412861.htm> (31.7.2015).
12. European Commission Approves Merck's Anti-PD-1 Therapy, KEYTRUDA® (pembrolizumab), for Both First-line and Previously-treated Patients with Advanced Melanoma | Merck Newsroom Home. <http://www.mercknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/european-commission-approves-mercks-anti-pd-1-therapy-keytruda-pembro> (31.7.2015).
13. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty on-line. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (1.7.2015).
14. Iwona Ługowska, Monika Szkultecka-Dębek, Anna Sozańska-Solak, i in. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*. 2012; (2):41–47.
15. Wiater K, Switaj T, Mackiewicz J, i in. Efficacy and safety of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Contemporary Oncology (Poznań, Poland)*. 2013; 17(3):257–262.
16. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AW/054_AW_4_OT-4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf (1.7.2015).
17. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (3.8.2015).
18. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/pl> (11.6.2015).
19. Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenie nr 36/2015/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-362015dgl,6387.html> (31.7.2015).
20. Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenie nr 20/2015/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-202015dgl,6376.html> (31.7.2015).
21. Joanna Sękiewicz, Anna Chudzicka, Maciej Ziobro, i in. Analiza Ekonomiczna. Pembrolizumab w terapii zaawansowanego czerniaka.
22. Wyniki badań ankietowych na temat: Diety - waga i nadwaga Polaków. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf (1.7.2015).
23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (1.7.2015).

24. Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia NR 25/2015/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252015dgl,6379.html> (31.7.2015).
25. Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia Nr 80/2014/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-802014dgl,6343.html> (30.11.2015).
26. Akademia Czerniaka - Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej. http://www.ptcho.org.pl/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=101&Itemid=502 (31.7.2015).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bleomedac. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16503> (11.6.2015).

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki refundowane w leczeniu czerniaka złośliwego w Polsce	10
Tabela 2.	Leki refundowane we wskazaniu czerniak (C 43).....	11
Tabela 3.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej.....	12
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 5.	Oszacowania populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Keytruda	19
Tabela 6.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	22
Tabela 7.	Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego kwalifikujących się do programu lekowego.....	23
Tabela 8.	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie daną terapią kwalifikowanych do terapii w drugiej linii po leczeniu pierwszego rzutu	25
Tabela 9.	Liczebność populacji pacjentów, kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem w kolejnych latach.....	26
Tabela 10.	Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz istniejący	26
Tabela 11.	Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz nowy.....	26
Tabela 12.	Średnia masa ciała pacjenta	27
Tabela 13.	Dawkowanie leków w leczeniu czerniaka złośliwego.	28
Tabela 14.	Najczęściej stosowane schematy CTH w leczeniu czerniaka zaawansowanego – opinia ekspertów (Ługowska 2012 [14])	28
Tabela 15.	Średnia liczba dawek w poszczególnych interwencjach na jednego pacjenta włączanego do leczenia (indeks górny oznacza linię leczenia).....	30
Tabela 16.	Przykładowe wyceny punktu NFZ w zależności od kontraktowanego produktu	30
Tabela 17.	Koszt preparatu Keytruda®	31
Tabela 18.	Leki w programie lekowym B.48, B.59 oraz B.72.	32
Tabela 19.	Średni koszt za mg substancji oraz średni koszt tygodniowej terapii.	33
Tabela 20.	Schematy CTH w leczeniu czerniaka (Ługowska 2012 [14]).....	33
Tabela 21.	Koszt podania leków w programach lekowych.	35
Tabela 22.	Koszt podania CTH	35
Tabela 23.	Diagnostyka w programach lekowych	36
Tabela 24.	Koszt roczny świadczeń specjalistycznych w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne	36
Tabela 25.	Badanie tomografii komputerowej / rezonansu magnetycznego– średnia wartość punktowa.....	37
Tabela 26.	Koszt przeprowadzenia histopatologicznego potwierdzenia czerniaka	37
Tabela 27.	Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600	37
Tabela 28.	Koszt monitorowania terapii pembrolizumabem	38
Tabela 29.	Ocena skuteczności chemioterapii.	39
Tabela 30.	Koszty działań niepożądanych	39
Tabela 31.	Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz istniejący	41
Tabela 32.	Liczba osób rozpoczynających leczenie daną terapią w kolejnych latach – scenariusz nowy.....	42
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	42

Tabela 34.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS.....	43
Tabela 35.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS.....	44
Tabela 36.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	45
Tabela 37.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	46
Tabela 38.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika	46
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Keytruda® ze środków publicznych	48
Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	58
Tabela 41.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	60
Tabela 42.	Całkowite wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka	61
Tabela 43.	Inkrementalne wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka	61
Tabela 44.	Całkowite wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka	62
Tabela 45.	Inkrementalne wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka	63
Tabela 46.	Koszty substancji refundowanych w ramach chemioterapii.....	65

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.8.1	str. 20
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.8.1	str. 20
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.6	str. 18
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.1	str. 41
3. oszacowanie istniejących rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	str. 10
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	str. 42
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3	str. 43
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	str. 45
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1	str. 60
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5	str. 13
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5	str. 13
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono	
§ 6.2		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 16
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 12.1	str. 60
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 2 str. 15
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 2 str. 15
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.10.1	str. 31
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 54
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 1.5	str. 13

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 41.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Odsetek pacjentów leczonych farmakologicznie	Wariant A0	80%	Rozdział 2.8.2 strona 23
	Wariant A1	100%	
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	Wariant B0	45%	Rozdział 2.8.2 strona 23
	Wariant B1	40%	
	Wariant B2	50%	
Rozpowszechnienie dabrafenibu w populacji pacjentów z mutacją BRAF	Wariant C0	50%	Rozdział 2.8.2 strona 23
	Wariant C1	0%	
	Wariant C2	100%	
Ceny leków	Wariant D0	Według obwieszczenia	Rozdział 2.10.1 strona 31
	Wariant D1	Według komunikatów DGL	
Włączanie pacjentów do terapii	Wariant E0	Równomiernie w każdym roku co 4 tygodnie	Rozdział 2.8.3 strona 24
	Wariant E1	Na początku każdego roku	
Koszt podania pembrolizumabu i ipilimumabu	Wariant F0	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Rozdział 2.10.3 strona 34
	Wariant F1	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym	
Średni koszt dawki CTH	Wariant G0	504,40 zł	Rozdział 2.10.1 strona 31
	Wariant G1	349,76 zł	
	Wariant G2	663,60 zł	
Perspektywa Analizy	Wariant H0	NFZ	Rozdział 2.3 strona 16
	Wariant H1	NFZ+Pacjent	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

12.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Tabela 42.
Całkowite wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant A1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant D1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant E1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant F1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant H1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

Tabela 43.
Inkrementalne wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant A1 (maksymalny)	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
Wariant B1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B2 (minimalny)	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant D1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant E1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant F1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant H1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

12.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Tabela 44.
Całkowite wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant A1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
Wariant C1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant D1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant E1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant F1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant H1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

Tabela 45.
 Inkrementalne wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant A1 (maksymalny)	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant B2 (minimalny)	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant C2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant D1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant E1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [zł]				
		2016	2017	2018	2019	2020
	Wydatki całkowite					
Wariant F1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant G2	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					
Wariant H1	Wydatki na preparat Keytruda					
	Wydatki całkowite					

12.1.3. Podsumowanie, wariant minimalny i maksymalny analizy

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant B2) i maksymalny (wariant A1) dla całkowitych wydatków inkrementalnych.

W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariantcie wydatki inkrementalne wyniosą około [redacted] W tym na preparat Keytruda wyniosą [redacted] W maksymalnym wariantcie oszacowań, wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: [redacted] W tym na preparat Keytruda wyniosą [redacted]

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariantcie wydatki inkrementalne wyniosą około [redacted] W tym na preparat Keytruda wyniosą [redacted] W maksymalnym wariantcie oszacowań, wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio [redacted]

12.2. Dane kosztowe leków

Koszty substancji leczniczych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii, stosowanych w leczeniu czerniaka, przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r [9]), zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [18]. Na podstawie danych sprzedażowych z okresu od marca 2014 do lutego 2015 oraz limitów finansowania, dla każdej substancji leczniczej oszacowano średni koszt NFZ za mg substancji jako średnią ważoną cen NFZ za mg, gdzie wagami

była sprzedaż w mg. W przypadku preparatu Bleomedac (bleomycynum) zgodnie z CHPL [30], w której określono, że 1 mg suchej masy proszku jest równy 1500 do 2000 j.m., do obliczeń przyjęto 1 mg = 1500j.m.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy koszt za 1 mg substancji oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku (dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek). Szczegóły w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty substancji refundowanych w ramach chemioterapii

Nazwa	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań ^{a)}	Średni koszt NFZ za mg	
						Analiza podstawowa	Wariant c)
1012.0 Dacarbazinum							
DACARBAZIN TEVA	100 mg, 10 fiol.	5909990466924	206,57 zł	158,76 zł	338,795		
DACARBAZIN TEVA	200 mg, 10 fiol.	5909990467020	325,57 zł	317,52 zł	850,021		
Delimedac 1000 mg	1000 mg, 1 fiol.	5909991029807	158,76 zł	158,76 zł	598,909		
Delimedac 100 mg	100 mg, 10 fiol.	5909991029500	158,76 zł	158,76 zł	1422,265	0,16 zł	0,16 zł
Delimedac 200 mg	200 mg, 10 fiol.	5909991029609	317,52 zł	317,52 zł	2600,462		
Delimedac 500 mg	500 mg, 1 fiol.	5909991029708	79,38 zł	79,38 zł	1686,100		
1008.0 Cisplatinum							
Cisplatin Actavis	1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909991069704	44,23 zł	44,23 zł	1086,430		
Cisplatin Actavis	1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909991069698	9,41 zł	9,41 zł	943,000		
Cisplatin - Ebewe	25 mg, 1 fiol. a 50 ml	5909990180820	22,68 zł	22,68 zł	342,880		
Cisplatin - Ebewe	50 mg, 1 fiol. a 100 ml	5909990180837	39,69 zł	39,69 zł	7249,347		
Cisplatin - Ebewe	10 mg, 1 fiol. a 20 ml	5909990180813	9,48 zł	9,48 zł	3119,175	0,72 zł	0,68 zł
Cisplatin- Ebewe	1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990958535	79,38 zł	79,38 zł	0,000		
Cisplatin- Ebewe	1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990958504	44,23 zł	44,23 zł	1010,070		
Cisplatin- Ebewe	1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990958481	9,48 zł	9,48 zł	7,000		
Cisplatin Teva	1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990722600	9,07 zł	9,07 zł	32766,315		
Cisplatin Teva	1 mg/ml, 1 fiol.	5909990722631	36,29 zł	36,29 zł	57498,413		

Nazwa	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań ^{a)}	Średni koszt NFZ za mg	
						Analiza podstawowa	Wariant ^{c)}
	a 50 ml						
Cisplatin Teva	1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990722648	70,88 zł	70,88 zł	28333,311		
Cisplatinum Accord	1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990838769	36,29 zł	36,29 zł	30997,922		
Cisplatinum Accord	1 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990838752	21,55 zł	21,55 zł	0,000		
Cisplatinum Accord	1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990894772	68,04 zł	68,04 zł	17102,194		
Cisplatinum Accord	1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,80 zł	6,80 zł	15561,053		
1040.0 Vinblastinum							
Vinblastin-Richter	5 mg, 10 fiol.s.subs.	5909990117321	226,8 zł	226,8 zł	1962,245	4,54 zł	4,34 zł
1003.0 Bleomycinum							
Bleomedac	15000 IU/fiolkę, 1 fiolka a 10 ml	5909990946983	102,06 zł	102,06 zł	119605,392	10,21 zł ^{b)}	10,21 zł
1041.0 Vincristinum							
Vincristine Teva	1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml	5909990669493	27,22 zł	27,22 zł	26789,877		
Vincristine Teva	1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990669523	131,54 zł	131,54 zł	2575,548	27,01 zł	24,44 zł
Vincristin-Richter	1 mg, 10 fiol.s.subs.	5909990117413	272,16 zł	272,16 zł	1621,278		
1005.0 Carboplatinum							
Carbomedac	10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	5909990816194	273,29 zł	273,29 zł	155,650		
Carbomedac	10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	5909990816156	19,28 zł	19,28 zł	1781,687		
Carbomedac	10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	5909990816163	42,53 zł	42,53 zł	5427,991		
Carbomedac	10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	5909990816170	107,16 zł	107,16 zł	7207,942		
Carbomedac	10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	5909990816187	183,71 zł	183,71 zł	3517,066		
Carboplatin Accord	10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	5909990776740	113,40 zł	113,40 zł	7897,625	0,27 zł	0,22 zł
Carboplatin Accord	10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml	5909990851058	175,94 zł	175,94 zł	756,980		
Carboplatin Accord	10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990776726	16,44 zł	16,44 zł	2413,090		
Carboplatin Accord	10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	5909990776733	45,36 zł	45,36 zł	6449,980		
Carboplatin Actavis	10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	5909990787371	131,99 zł	131,99 zł	12702,180		

Nazwa	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań ^{a)}	Średni koszt NFZ za mg	
						Analiza podstawowa	Wariant ^{c)}
Carboplatin Actavis	10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990787388	14,66 zł	14,66 zł	4150,654		
Carboplatin Actavis	10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	5909990787395	44,00 zł	44,00 zł	8944,915		
Carboplatin Actavis	10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml	5909990787401	175,99 zł	175,99 zł	6141,232		
Carboplatin - Ebewe	50 mg, 1 fiol. a 5 ml	5909990450015	22,68 zł	22,68 zł	16,970		
Carboplatin - Ebewe	150 mg, 1 fiol. a 15 ml	5909990450022	48,76 zł	48,76 zł	27,147		
Carboplatin - Ebewe	450 mg, 1 fiol. a 45 ml	5909990450039	147,42 zł	147,42 zł	95,621		
Carboplatin - Ebewe	600 mg, 1 fiol. a 60 ml	5909990662753	197,32 zł	197,32 zł	0		
Carboplatin - Ebewe	1000 mg, 1 fiol. a 100 ml	5909990662760	283,50 zł	283,50 zł	0,000		
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	5909990477432	107,40 zł	107,40 zł	9245,221		
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	5909990477425	44,01 zł	44,01 zł	4634,330		
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990477418	26,08 zł	26,08 zł	2137,992		
1032.0 Paclitaxelum							
Paclitaxel-Ebewe	30 mg, 1 fiol. a 5 ml	5909990018383	45,36 zł	45,36 zł	2500,880		
Paclitaxel-Ebewe	100 mg, 1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390	150,82 zł	150,82 zł	6910,520		
Paclitaxel-Ebewe	150 mg, 1 fiol. a 25 ml	5909990018406	226,80 zł	226,80 zł	1890,830		
Paclitaxel-Ebewe	300 mg, 1 fiol. a 50 ml	5909990018420	453,60 zł	453,60 zł	1895,740		
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml, 5 ml	5909990874347	32,89 zł	32,89 zł	747,614		
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990874446	328,86 zł	328,86 zł	473,770	1,07 zł	0,48 zł
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	55,57 zł	55,57 zł	6507,292		
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990874385	79,38 zł	79,38 zł	699,116		
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990874408	158,76 zł	158,76 zł	8766,374		
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909991037086	92,99 zł	92,99 zł	0,000		
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990840267	28,35 zł	28,35 zł	730,730		
Paclitaxelum	6 mg/ml, 1 fiol.	5909990840274	55,57 zł	55,57 zł	5638,257		

Nazwa	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań ^{a)}	Średni koszt NFZ za mg	
						Analiza podstawowa	Wariant ^{c)}
Accord	a 16,7 ml						
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990840281	158,76 zł	158,76 zł	3753,320		
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909991037093	318,65 zł	318,65 zł	104,890		
Paclitaxelum TEVA	6 mg/ml, 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	476,28 zł	476,28 zł	564,497		
Paclitaxelum TEVA	6 mg/ml, 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	170,10 zł	170,10 zł	257,514		
Paclitaxelum TEVA	6 mg/ml, 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	56,70 zł	56,70 zł	38,000		
Sindaxel	6 mg/ml, 1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	885,65 zł	885,65 zł	3233,309		
Sindaxel	6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990976010	42,78 zł	42,78 zł	4578,533		
Sindaxel	6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990668878	309,58 zł	309,58 zł	17495,532		

a) Sprzedaż za okres 03.2014 - 02.2015

b) Na podstawie CHPL: "1 mg suchej masy proszku jest równy 1500 do 2000 j.m.". Konserwatywnie do obliczeń przyjęto 1 mg = 1500j.m.

c) ceny na podstawie komunikatów DGL