

Niwolumab (Opdivo[®])
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon śluzo-
wych w stadium zaawansowania
III (nieoperacyjny) lub IV

**– analiza wpływu na system ochrony
zdrowia –**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2015



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	5
INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY	10
2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	11
2.1. DEFINICJA	11
2.2. ROZPOZNANIE.....	11
2.3. ZAPADALNOŚĆ I ROZPOWSZECHNIENIE	14
2.4. ROKOWANIE I PRZEŻYCIE	15
2.5. LECZENIE.....	18
2.6. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO.....	18
3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	21
3.1. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	21
3.1.1. <i>Populacja</i>	21
3.1.2. <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)</i>	21
3.1.3. <i>Aktualna praktyka kliniczna (opcjonalne technologie medyczne)</i>	23
3.1.4. <i>Perspektywa</i>	25
3.1.5. <i>Horyzont czasowy</i>	25
3.1.6. <i>Porównywane scenariusze</i>	26
3.1.7. <i>Forma przedstawienia wyników</i>	26
3.1.8. <i>Dyskontowanie</i>	27
3.1.9. <i>Metodyka przeprowadzenia obliczeń; model</i>	27
3.2. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ.....	31
3.2.1. <i>Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, 1. linia leczenia</i>	31
3.2.1.1. Liczebność nowych chorych z danym umiejscowieniem czerniaka bez podziału na stadia zaawansowania, 1. linia leczenia.....	32
3.2.1.2. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka skóry (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia	33
3.2.1.3. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka błony śluzowej (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia	36
3.2.1.4. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka pozaskórnego w lokalizacjach innych niż błona śluzowa (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia	38
3.2.1.5. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, 1. linia leczenia	38
3.2.2. <i>Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo®, 1. linia leczenia</i>	40
3.2.2.1. Liczebność populacji docelowej oszacowane w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów.....	40
3.2.2.2. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka, 1. linia leczenia.....	43

3.2.2.3.	Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o dane NFZ przedstawiające liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka (leczenie wemurafenibem oraz ipilimumabem), 1. i 2. linia leczenia	44
3.2.2.4.	Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z projektowym programem lekowym, 1. linia leczenia	45
3.2.3.	<i>Liczebność populacji, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®, 1. i 2. linia leczenia; wyniki modelowania</i>	46
3.2.4.	<i>Liczebność populacji, w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany</i>	46
3.2.5.	<i>Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe</i>	47
3.3.	UDZIAŁY TECHNOLOGII LEKOWYCH W LICZBIE LECONYCH PACJENTÓW	48
3.3.1.	<i>Udziały w scenariuszu istniejącym, 1. linia leczenia</i>	48
3.3.2.	<i>Udziały w scenariuszu istniejącym, 2. linia leczenia</i>	49
3.3.3.	<i>Udziały w scenariuszu nowym</i>	49
3.3.4.	<i>Udziały w scenariuszu nowym, 2. linia leczenia</i>	51
3.4.	KOSZTY	52
3.4.1.	<i>Koszt produktu leczniczego Opdivo®</i>	52
3.4.2.	<i>Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka</i>	53
3.5.	AKTUALNE ROCZNE KOSZTY LECZENIA CHORYCH NA CZERNIAKA	53
3.6.	ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WYJŚCIOWYCH DO MODELU	54
3.7.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	56
3.7.1.	<i>Liczba pacjentów</i>	56
3.7.1.1.	<i>Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie w ramach 1. linii</i>	56
3.7.1.2.	<i>Liczba pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie w ramach 2. linii</i>	57
3.7.2.	<i>Inkrementalne wyniki zdrowotne</i>	58
3.7.2.1.	<i>Wyniki zdrowotne - analiza podstawowa</i>	58
3.7.2.2.	<i>Wyniki zdrowotne - wariant minimalny</i>	60
3.7.2.3.	<i>Wyniki zdrowotne - wariant maksymalny</i>	62
3.7.3.	<i>Wyniki wpływu na budżet; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF</i>	64
3.7.3.1.	<i>Wyniki analizy wpływu na budżet - analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF</i>	64
3.7.3.2.	<i>Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF</i>	68
3.7.3.3.	<i>Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF</i>	72
3.7.4.	<i>Wyniki wpływu na budżet; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu</i>	76
3.7.4.1.	<i>Wyniki analizy wpływu na budżet - analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu</i>	76
3.7.4.2.	<i>Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu</i>	80

3.7.4.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	84
3.7.5.	<i>Wyniki wpływu na budżet; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne</i>	88
3.7.5.1.	Wyniki analizy wpływu na budżet - analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne	88
3.7.6.	<i>Wyniki dotyczące kosztów refundacji samych leków</i>	92
3.7.6.1.	Koszt refundacji leków - analiza podstawowa	92
3.7.6.2.	Koszt refundacji leków - wariant minimalny	96
3.7.6.3.	Koszt refundacji leków - wariant maksymalny	100
3.8.	DYSKUSJA, OGRANICZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET, WNIOSKI	104
4.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	109
5.	OCENA ASPEKTÓW ETYCZNYCH I SPOŁECZNYCH	110
6.	ANEKS	112
6.1.	BADANIE ANKIETOWE	112
6.2.	LICZBA ZACHOROWAŃ NA CZERNIAKA SKÓRY (DANE HISTORYCZNE 1999-2012 ORAZ PROGNOZA 2013-2020)	118
6.3.	LICZBA OSÓB CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LECZONYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH, W OPARCIU O DANE Z UCHWAŁ NFZ W SPRAWIE PRZYJĘCIA OKRESOWEGO SPRAWOZDANIA Z DZIAŁALNOŚCI NFZ	122
6.4.	LICZBA OSÓB CHORYCH NA CZERNIAKA LECZONYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH, W OPARCIU O DANE NFZ	124
6.5.	PRZEBIEG CHOROBY W WARUNKACH POLSKICH – CZERNIAK	125
6.6.	ZESTAWIENIE ZAŁOŻEŃ TWORZĄCYCH WERSJE OSZACOWAŃ LICZEBNOŚCI	126
6.7.	ZESTAWIENIE OSZACOWAŃ LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ ZGODNEJ Z CHARAKTERYSTYKĄ PRODUKTU LECZNICZEGO OPDIVO® – WERSJE OSZACOWAŃ MINIMALNY I MAKSYMALNY	128
6.8.	ŹRÓDŁA DANYCH NARODOWEGO FUNDUSZU O KWOCIE ZREFUNDOWANYCH LEKÓW	129
6.9.	INSTRUKCJA PRZEŁĄCZENIA USTAWIEŃ MODELU NA ZGODNE Z ANALIZĄ WPŁYWU NA BUDŻET	130
7.	SPIS TABEL	131
8.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	135
9.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	137

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

Data zakończenia analizy: wrzesień 2015 r. Wersja z naniesionymi wymaganiami minimalnymi w grudniu 2015r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bristol-Myers Squibb.
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVD	cisplatyna, dakarbazyna, winblastyna
BLEO	bleomycyna
BRAF(-)	brak mutacji w genie BRAF
BRAF(+)	obecność mutacji w genie BRAF
DDP	cisplatyna
DTIC	dakarbazyna
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mg	miligram
mln	miliony
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
r.	rok
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
str.	strona
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
VBL	winblastyna
VCR	winkrystyna

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia projektu programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb.

Metodyka i założenia

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Populację docelową w analizie stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do projektu programu lekowego:

[REDACTED]

[REDACTED] Nie wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie niwolumabem (część pacjentów leczona będzie technologiami opcjonalnymi). Udział niwolumabu w liczbie leczonych pacjentów wyznaczono w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych.

[REDACTED]

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- **scenariusz istniejący:** w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu czerniaka (w tym również – nie zostanie wprowadzony projekt programu lekowego);
- **scenariusz nowy:** wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego; finansowanie niwolumabu wpłynie na praktykę kliniczną: w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną znacznemu wydłużeniu ulegną czas do progresji choroby (co skutkować będzie odsunięciem w czasie kolejnych linii leczenia) oraz przeżycie ogólne chorego (wyniki badań klinicznych w ocenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego oceniła analiza kliniczna).

Podstawowym wynikiem analizy wpływu na budżet był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oszacowania kosztu inkrementalnego, przy założeniu alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej, udziału niwolumabu w liczbie leczonych pacjentów oraz czasu trwania leczenia niwolumabem.

Aktualną praktykę oraz prognozowane zmiany w praktyce klinicznej przyjęto w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka.

Z uwagi na dotychczasowe standardy leczenia u chorych bez mutacji i z mutacją w genie BRAF analizę przeprowadzono oddzielnie dla obu subpopulacji z uwzględnieniem różnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach scenariusza istniejącego.

[REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego, przyjmując następujące założenia:

- pierwszym miesiącem finansowania produktu leczniczego Opdivo® w ramach programu lekowego będzie styczeń 2016 r.;
- horyzont czasowy objął pełne lata kalendarzowe 2016-2020.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Łączne roczne koszty w scenariuszu istniejącym oszacowano na 171 mln zł w 1. roku, 219 mln zł w 2. roku, 253 mln zł w 3. roku, 279 mln zł w 4. roku oraz 302 mln zł w 5. roku horyzontu czasowego analizy. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 167 mln zł do 293 mln zł).

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii niwolumabem ze środków publicznych, **przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka, dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą niemal [REDAKTOWANE] w 1. roku i wzrosną do [REDAKTOWANE] w 5. roku. W wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą około 13 mln zł w 1. roku i wzrosną do 158 mln zł w 5. roku.**

W wariantcie z RSS łączne wydatki na refundację niwolumabu oszacowano na [REDAKTOWANE] w 1. roku trwania projektowego programu lekowego, w kolejnych latach wydatki będą rosły, do osiągnięcia kwoty [REDAKTOWANE] w 5. roku trwania programu. W wariantcie bez RSS wydatki na refundację niwolumabu wyniosą od [REDAKTOWANE] w 5. roku.

Wyższa skuteczność terapii niwolumabem wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii. Tym samym **wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu poprawi wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjentolat życia oraz pacjentolat życia bez progresji. Inkrementalna liczba pacjentolat życia¹ wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 67 pacjentolat, 155 pacjentolat, 244 pacjentolat, 318 pacjentolat oraz 378 pacjentolat.** Większa liczba pacjentolat życia wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego przy zastosowaniu niwolumabu. **Inkrementalna liczba pacjentolat życia bez progresji wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 80 pacjentolat, 208 pacjentolat, 317 pacjentolat, 396 pa-**

¹ inkrementalna liczba pacjentolat życia jest dodatkową liczbą lat życia uzyskaną dzięki wprowadzeniu projektowego programu lekowego dla niwolumabu.

Pacjentolat życia wyrażają liczbę lat życia pacjentów, w ten sposób, że np. 10 pacjentolat życia oznacza, że jeden pacjent przeżył 10 lat albo pięciu pacjentów przeżyło po 2 lata każdy. W ramach modelowania przeżycia szacowane jest oczekiwane przeżycie, przy czym pacjenci umierają stopniowo (wszyscy pacjenci nie umierają w jednej i tej samej chwili); jeśli oczekiwane jest przeżycie 6 miesięcy w skali roku, to 10 pacjentów przeżyje średnio 60 miesięcy (liczba pacjentolat życia wynosi wtedy 5, obliczone jako iloraz 60 pacjentomiesięcy życia oraz 12 miesięcy/rok).

pacjento-lat oraz 455 pacjento-lat. Większa liczba pacjento-lat życia bez progresji wynika z wydłużenia czasu do progresji przy zastosowaniu niwolumabu.

Zarówno rosnące (w porównaniu rok do roku) koszty jak i wyniki zdrowotne wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

W wariancie maksymalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) wyniosą [REDACTED] w 1. roku i wzrosną do [REDACTED] w 5. roku. Większe koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia większego przejmowania udziałów chemioterapii oraz ipilimumabu przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia. Wariancie maksymalny jest bardzo mało prawdopodobny, ze względu na fakt, że większe odbieranie udziałów chemioterapii (odbieranie przez niwolumab 50% pacjentów leczonych chemioterapią w ramach 2. linii) i ipilimumabu (odbieranie przez niwolumab 100% pacjentów leczonych ipilimumabem w ramach 2. linii) jest mało prawdopodobne z perspektywy praktyki klinicznej (stan zaawansowania choroby u znacznej części pacjentów potencjalnie otrzymujących chemioterapię w ramach 2. linii nie pozwoli na zastosowanie niwolumabu). W wariancie bez RSS koszty inkrementalne wzrosną od 23 mln zł w 1. roku do 214 mln zł w 5. roku.

W wariancie minimalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) wyniosą [REDACTED] w 1. roku i wzrosną do [REDACTED] w 5. roku. Mniejsze koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia mniejszego przejmowania udziałów chemioterapii (10%) oraz ipilimumabu (50%) przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia oraz przyjęcia 96. tygodniowego czasu podawania niwolumabu w 1. i 2. linii leczenia (w oparciu o czas podawania w badaniu klinicznym dla 2. linii leczenia). W wariancie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą od 7 mln zł w 1. roku i wzrosną do 25 mln zł w 5. roku.

Analizy dodatkowe wykazały, że alternatywne założenia dotyczące kosztu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym leczenia niwolumabem nie wpływają znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet, maksymalnie zwiększając koszty inkrementalne o 0,2% w 5. roku horyzontu czasowego analizy.

Wnioski

Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, jednak wraz z dodatkowymi nakładami należy oczekiwać znaczącego wzrostu liczby lat życia oraz lat życia bez progresji w populacji około 1 000 chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych.

1. CEL ANALIZY

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

2.1. Definicja

Czerniak (łac. *melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub oka (tęczówki, naczyniówki). W odniesieniu do czerniaka, merytorycznie nie jest uzasadnione stosowanie określenia złośliwy [5].

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale mogą występować także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowie lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [6].

Wśród nietypowych odmian czerniaka wymienia się:

- czerniaka błony śluzowej,
- czerniaka sromu i pochwy,
- czerniaka męskich narządów płciowych,
- czerniaka okolicy odbytu i odbytnicy,
- czerniaka łożyska paznokcia,
- czerniaka okolicy podeszwy (częsta lokalizacja czerniaka u osób rasy innej niż biała),
- czerniaka powieki [8].

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%), okolicach odbytu (około 20%) [9].

2.2. Rozpoznanie

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. W postaci wczesnej czerniaka skóry, zmiany są płaskie, niesymetryczne o nieregularnym kształcie i wielobarwne. W postaci zaawansowanej, zmiany często są wypukłe ponad poziom skóry, a w części przypadków owrzodziały. Czasem pierwszym objawem czerniaka jest powiększenie węzłów chłonnych drenujących obszar w którym rozwinął się nowotwór, szczególnie w przypadku czerniaka odbytu lub czerniaka podpaznokciowego [6].

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy stóp oraz skórę między palcami. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka podpaznokciowego, błony śluzowej (np. odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka. Pełne przedmiotowe badanie skóry pozwala w większości przypadków na trafne wybranie podejrzanych zmian do weryfikacji histopatologicznej [6]. W wywiadzie lekarskim należy zebrać informacje dotyczące czynników zwiększających ryzyko zachorowania (przypadki nowotworów w rodzinie, wcześniejsze poparzenia słoneczne). Istotna jest również ocena węzłów chłonnych (szyjnych, pachwinowych, pachwinowych) [5].

Zalecany badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce jest dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermoskopia. Najprostsza technika dermoskopowa, tzw. trypunktowa skala dermoskopowa, opiera się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-biały welon. Czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2% [7]. Podstawą rozpo-

znania czerniaków skóry i ustalenia rokowania jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej (mikrostopniowanie I). Postępowanie inne niż biopsja wycinająca nie daje prawidłowego rozpoznania. Podejrzaną zmianę skórną wycina się w całości z niewielkim marginesem, a w razie potwierdzenia czerniaka, w zależności od jego zaawansowania, podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak, aby uzyskać optymalny margines chirurgiczny [6, 7].

Jeśli jest możliwe wykonanie biopsji węzła wartowniczego (mikrostopniowanie II), kwalifikuje się do niej chorych:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego,
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku, lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$ (czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b-T4b według klasyfikacji TNM AJCC/IUAC 2010),
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych [7].

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bezobjawowych nie są konieczne inne badania dodatkowe, a w tym – badania komputerowej tomografii (KT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Wykonanie badania KT lub PET obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych. W przypadku klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania KT miednicy [7].

Wczesny czerniak skóry powinien być różnicowany głównie ze zmianami łagodnymi, znamionami atypowymi, znamionami błękitnymi, plamami soczewicowatymi, rogowaceniem słonecznym barwnikowym, powierzchownym rakiem podstawnokomórkowym skóry, znamieniem Spitz'a i pozasutkową postacią choroby Pageta. W przypadku czerniaka rozwiniętego (zaawansowanego miejscowo) należy wykluczyć m.in. brodawkę łojotokową, włókniaka twardego skóry, rogowiaka kolczystokomórkowego, raka podstawnokomórkowego barwnikowego, naczylniaka i mięsaka Kaposiego [7].

Wczesne wykrycie czerniaków błon śluzowych jest trudne ze względu na ich anatomiczną lokalizację. Rozpoznanie musi opierać się na pełnej grubości biopsji podejrzanego ogniska, z wyjątkiem małych zmian odpowiednich dla biopsji wycinającej. Biopsja wycinkowa powinna zawierać reprezentatywną próbkę z granicy zmiany, aby pomóc patologowi w rozróżnieniu pierwotnego czerniaka śluzówki od przerzutu [9].

Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka

Obecnie do oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM (ang. *tumour, nodes, metastasis*) zatwierdzonej przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *International Union Against Cancer (IUAC)* (Tabela 1, Tabela 2). Klasyfikacja TNM opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranym z biopsji, a ocenie podlegają guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M) [6, 7, 10].

Tabela 1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM (na podstawie [7, 10]).

Cecha T	Grubość nacieku	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego (np. został wyłęczeknowany lub znajduje się w stadium regresji)	
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego	

Cecha T	Grubość nacieku	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
T is		czerniak przedinwazyjny (in situ)
T1	≤ 1 mm	a) bez owrzodzenia + indeks mitotyczny <1/mm ² b) z owrzodzeniem lub liczbą mitoz ≥ 1/mm ²
T2	1,01 – 2,0 mm	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T3	2,01 – 4,0 mm	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T4	> 4,0 mm	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0		brak węzłów chłonnych z przerzutami
N1	1	a) mikroprzerzut* b) makroprzerzut**
N2	2-3	a) mikroprzerzut* b) makroprzerzut** c) przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in transit</i> /zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH*** w surowicy
M0		brak przerzutów odległych
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym sphywem	prawidłowe
M1b	płuca	prawidłowe
M1c	inne niż ww. narządy trzewne, każde umiejscowienie	prawidłowe lub podwyższone

* mikroprzerzut w węzle chłonny stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego;
 ** makroprzerzut w węzle chłonny potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii;
 *** dehydrogenaza mleczanowa.

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania (na podstawie [7], [10]).

Stopnie kliniczne *				Stopnie patologiczne **			
stopień	cecha T	cecha N	cecha M	stopień	cecha T	cecha N	cecha M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1 b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2 a			T2a			
IIA	T2 b	N0	M0		T2B	N0	M0
	T3 a			T3a			
IIB	T3 b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4 a			T4a			
IIC	T4 b	N0	M0		T4b	N0	M0
III***	dowolne T	N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
		N2			T1-4a	N2a	M0
		N3			T1-4b	N1a	M0
IIIB	dowolne T	N0	M0	IIIB	T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
IIIC	dowolne T	N0	M0	IIIC	T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0

Stopnie kliniczne*			Stopnie patologiczne**			
			T1-4b każdy T	N2c N3	M0 M0	
IV	każdy T	każdy N	każdy M1	każdy T	każdy N	każdy M1

* kliniczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje ocenę mikroskopową zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz kliniczną/radiologiczną obecności przerzutów. Zwyczajowo ocenę tę przeprowadza się po doszczętnym usunięciu pierwotnego czerniaka połączonym z kliniczną oceną obecności regionalnych i odległych przerzutów;

** patologiczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje mikroskopową ocenę zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz ocenę regionalnych węzłów chłonnych usuniętych podczas częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Wyjątkiem są chorzy na czerniaka w stopniu zaawansowania 0 lub IA w ocenie patologicznej – nie wymagają oni mikroskopowej oceny węzłów chłonnych;

*** w stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

I i II stopień zaawansowania określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami (uogólniony) [5,7].

U około 7-10% nowo zdiagnozowanych chorych nie jest możliwe precyzyjne określenie stopnia zaawansowania [24, 25]. W grupie pacjentów, u których możliwe jest określenie stopnia zaawansowania większość czerniaków skóry w Polsce rozpoznawana jest we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II stadium: łącznie 70-80%), w stadium III rozpoznawane jest 15-25% pacjentów, natomiast 5% rozpoznanych dotyczy IV stadium zaawansowania [7,11]. W USA natomiast, częściej rozpoznawane są czerniaki skóry w postaci zlokalizowanej (84% przypadków), dużo rzadziej z przerzutami regionalnymi (9%) i odległymi (4%) [12].

2.3. Zapadalność i rozpowszechnienie

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry [6]. Czerniak skóry z największą częstością występuje wśród osób rasy kaukaskiej szczególnie narażonych na promieniowanie słoneczne. Rocznie na świecie notuje się ponad 100 000 nowych zachorowań [17]. W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestruje się ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie. Najniższy odsetek zachorowań obserwuje się w Japonii (0,2/rok/100 000 mieszkańców), a najwyższy stwierdzany jest w Australii (do 60/rok/100 000 mieszkańców). W Europie najwięcej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii (15/rok/100 000), natomiast najmniej w krajach basenu Morza Śródziemnego (do 7/rok/100 000) [5].

Najaktualniejsze dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka skóry, pochodzą z raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2012 rok (opublikowano je w 2014 roku) [18]. W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem i występuje z podobną częstością u mężczyzn i kobiet (12 miejsce wśród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 13 miejsce u kobiet). **Według KRN, w 2012 roku w Polsce odnotowano 1390 nowych przypadków czerniaka skóry wśród mężczyzn i 1693 przypadki u kobiet, co daje prawie 3100 nowych zachorowań.** Najczęściej chorują osoby w wieku 55-64 lat (kobiety i mężczyźni), jednakże w grupie osób młodych czerniak jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (szczególnie u młodych mężczyzn). Liczba nowych zachorowań w 2012 roku wynosiła 7,5/100 000 dla mężczyzn i odpowiednio 8,5/100 000 dla kobiet, zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,9/100 000 dla płci męskiej i 5,1/100 000 dla płci żeńskiej [18].

Nie opublikowano jeszcze danych epidemiologicznych z 2013 roku, ale KRN w raporcie za 2011 rok szacuje zachorowalność na czerniaka skóry w 2013 roku na 2900 przypadków (1400 wśród mężczyzn i 1500 wśród kobiet). Zapadalność w 2013 roku jest szacowana na 7,4./100 000 wśród mężczyzn i 7.5/100 000 wśród kobiet, zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności na 4,8/ 100 000 dla płci męskiej i 4,5/100 000 dla płci żeńskiej. Nie zamieszczono danych dla populacji ogólnej, bez podziału na płeć [19].

Od 1980 roku, zapadalność przez 30 lat zwiększyła się ponad 4-krotnie (Tabela 3). Mediana wieku zachorowania u obu płci jest podobna i wynosi około 50 lat, ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem [17]. Zgodnie z progno-

zami KRN dotyczącymi zachorowalności i umieralności trend wzrostu zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce będzie nadal obecny. **Uważa się, że liczba zachorowań w całej populacji Polski do 2025 roku może ulec nawet podwojeniu [20]. Na tle krajów UE, Polska charakteryzuje się około dwukrotnie niższą zapadalnością na czerniaki skóry, z umieralnością na wyższym poziomie niż średnia europejska, co może mieć związek z mniejszą wykrywalnością choroby we wczesnym stadium i dostępem do terapii w Polsce w porównaniu do innych krajów Europy [17].**

Tabela 3. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
1980**	611	1,7	1,5
1985**	832	2,2	1,9
1990**	913	2,4	2,0
1995**	1 294	3,4	2,7
2000**	1 729	4,5	3,3
2005**	2 188	5,7	4,0
2010**	2 544	6,6	4,3
2012**	3 081	bd	bd
2020***	3 292	bd	bd
2025***	4 021	bd	bd

bd: brak danych;

* określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [18];

** Tabela sporządzona na podstawie [17,26];

*** prognozy według KRN [20].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku w Polsce żyło 15 571 osób z czerniakiem skóry rozpoznanym w latach 2003-2012 (Tabela 4) [18].

Tabela 4. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku (na podstawie [18])

	Chorobowość	
	5-letnia	10-letnia
Mężczyźni	4 197	6 408
Kobiety	5 637	9 163
Ogółem	9 834	15 571

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w rozdziale 3.2 (str. 31).

2.4. Rokowanie i przeżycie

W przebiegu naturalnym choroby, czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty *in transit*), węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych [6]. Rokowanie jest zależne od stopnia zaawansowania klinicznego, we wczesnych stadiach rozwoju czerniaka wyleczalność sięga ponad 90% [5,7,13].

Według danych *National Cancer Institute* (NCI), **zlokalizowany czerniak skóry charakteryzuje się okresem 5-letniego przeżycia na poziomie 91,3%, natomiast z przerzutami regionalnymi 62,6%; przeżywalność chorych z przerzutami odległymi drastycznie maleje do 16,1%** [11]. *American Cancer Society* (ACS) podaje bardziej szczegółowe wskaźniki przeżyć 5-letnich i 10-letnich dla konkretnych stadiów choroby (Tabela 5). Stadium I daje szansę na przeżycie 10 lat po diagnozie prawie wszystkim pacjentom (około 90%). Przeżycie drastycznie zmniejsza się w stadium IV, w którym dziesięciu lat po diagnozie dożywa jedynie 10-15% pacjentów [15].

Tabela 5. Wskaźniki przeżyć względnych według ACS

Wskaźniki przeżyć względnych		
Stadium	5-letni	10-letni
IA	97%	95%
IB	92%	86%
IIA	81%	67%
IIB	70%	57%
IIC	53%	40%
IIIA	78%	68%
IIIB	59%	43%
IIIC	40%	24%
IV	15-20%	10-15%

Tabela sporządzona na podstawie danych zgromadzonych w bazie AJCC Melanoma Staging [15].

Najdłuższe okresy przeżycia obserwuje się w przypadku przerzutów do skóry, tkanki podskórnej i węzłów chłonnych poza regionalnymi spływami, gorzej rokują przerzuty do płuc i narządów trzewnych. Mediana przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wynosi 37 miesięcy, a 5-letnie przeżycie całkowite 46% [5]. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowiu. W przypadku nowotworu z przerzutami do narządów odległych chorzy umierają zwykle w okresie 12 miesięcy [6]. Współczesne analizy statystyczne potwierdzają, że w początkowych stadiach zaawansowania rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn, zależność ta jednak nie jest obserwowana w przypadku stadium IV. Znaczenie ma także wiek w momencie rozpoznania, osoby w starszym wieku z reguły gorzej rokują. Ustalenie czynników rokowniczych jest ważne w szczególności przy włączaniu chorych do badań klinicznych – czynniki rokownicze powinny być uwzględnione w kryteriach stratyfikacyjnych i końcowych opracowaniach wyników badań [5].

W ciągu ostatnich 20-30 lat rokowanie w czerniaku skóry istotnie się poprawiło [5]. W Polsce jednak wciąż wyściowe zaawansowanie tego nowotworu jest dwukrotnie większe niż w krajach Europy Zachodniej, co przekłada się na odsetek wyleczeń w naszym kraju jedynie na poziomie 60-70% [16].

W Europie w 2012 roku czerniak skóry był przyczyną śmierci ponad 22 000 osób [22]. **W Polsce w 2012 roku odnotowano 675 zgonów wśród mężczyzn i 627 zgonów wśród kobiet, co daje sumarycznie ponad 1300 zgonów z powodu czerniaka skóry.**

Liczba zgonów w przeliczeniu na 100 000 osób wynosiła odpowiednio 3,62 dla mężczyzn i 3,15 dla kobiet, a standaryzowany wskaźnik umieralności wynosił 2,31/100 000 dla mężczyzn i 1,48/100 000 dla kobiet. Czerniak skóry jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych powodujących zgony wśród młodych ludzi [18].

KRN oszacował liczbę zgonów z powodu czerniaka złośliwego w 2013 na 700 u mężczyzn i 600 u kobiet. W przeliczeniu na 100 000 osób liczba zgonów mężczyzn wynosiła 3,6, a u kobiet 3,0. Standaryzowany wskaźnik umieralności szacuje się na 2,3/100 000 i 1,4/100 000 odpowiednio u mężczyzn i kobiet [19].

Czerniaki skóry charakteryzuje wysoka dynamika wzrostu nowych zachorowań, przy wolniejszym wzroście odsetka zgonów, co jest wynikiem coraz częstszego rozpoznawania choroby we wcześniejszych stopniach zaawansowania klinicznego i leczenia większego odsetka „wczesnych” czerniaków skóry. Podobnie jak wskaźnik zachorowalności, współczynnik umieralności na przestrzeni lat zwiększył się ponad 4-krotnie (Tabela 6) [5]. Trendy umieralności wykazują odmienne tendencje dla mężczyzn i kobiet. W populacji mężczyzn od dawna utrzymuje się trend wzrostowy, który według prognoz KRN będzie prawdopodobnie miał miejsce w przyszłości, szczególnie wśród mężczyzn powyżej 65 roku życia. W populacji kobiet oczekuje się natomiast stabilizacji umieralności, ze względu na zmniejszanie się wskaźnika umieralności u kobiet młodszych i wzrost umieralności kobiet powyżej 65 roku życia. Szacuje się, że liczba zgonów w roku 2025 może wzrosnąć dwukrotnie w porównaniu do roku 2006 [20].

Tabela 6. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na czerniaka skóry w Polsce (na podstawie [17,20]).

Rok	Liczba zgonów	Umieralność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
1965	144	0,5	0,4
1970	224	0,7	0,7
1980	386	1,1	0,9
1990	657	1,7	1,4
2000	928	2,4	1,7
2010	1191	3,1	1,8
2012	1302	bd***	bd
2020**	1482	bd	bd
2025**	1689	bd	bd

* określa ile zgonów wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [18];

** prognozy według KRN;

*** brak danych.

Najaktualniejsze dane dotyczące przeżycia polskich pacjentów z czerniakiem skóry zostały opublikowane w 2009 roku w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Zdecydowanie lepszym rokowaniem cechuje się populacja kobiet, w której wskaźniki przeżyć są około 7-12% lepsze niż w populacji mężczyzn. Szczególnie zauważalna różnica w przeżyciach ze względu na płeć jest obserwowana w przypadku przeżyć 5-letnich. Osoby w wieku poniżej 44 lat, po zdiagnozowaniu czerniaka skóry, żyją dłużej niż chorzy ze starszych grup wiekowych. Wskaźniki przeżyć przedstawia Tabela 7 [23].

Tabela 7. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z czerniakiem skóry w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 (na podstawie [23]).

	Wskaźniki przeżyć względnych		
	1-roczy	3-letni	5-letni
Mężczyźni	80,0%	60,0%	54,4%
Kobiety	86,8%	72,7%	65,7%
Ogółem	84,0%	67,0%	61,0%

Według danych *National Cancer Institute* (NCI) 5-letnie przeżycie dla amerykańskich pacjentów ze zdiagnozowanym w latach 2004-2010 czerniakiem skóry wynosiło 91,3% (dla mężczyzn 89,3%, a dla kobiet 93,7%). Naj-

większym przeżyciem charakteryzowali się chorzy w wieku poniżej 45 lat [12]. Najaktualniejsze dane przedstawiające 1-letni, 3-letni i 5-letni okres przeżycia dla populacji amerykańskiej przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Wskaźniki przeżyć względnych u amerykańskich pacjentów z czerniakiem skóry, zdiagnozowanych w roku 2006 (na podstawie [12]; dane dla Stanów Zjednoczonych Ameryki).

Wskaźniki przeżyć względnych			
	1-roczy	3-letni	5-letni
Mężczyźni	97,2%	93,6%	91,6%
Kobiety	98,1%	95,9%	94,3%
Ogółem	98,1%	95,9%	94,3%

Przeżywalność pacjentów z czerniakiem skóry (bez podziału na stopnie zaawansowania) jest w Polsce dość niska w porównaniu z USA, gdzie 5-letnie przeżycie jest o ponad 30% wyższe, co może mieć związek z wcześniejszym wykrywaniem zmian nowotworowych na etapie zlokalizowanym, a także lepszym dostępem do innowacyjnych metod leczenia czerniaka skóry.

Pacjenci z czerniakami śluzówki, charakteryzują się słabą przeżywalnością, 5 lat od rozpoznania przeżywa mniej niż 20% pacjentów. Wysoka śmiertelność wśród tej grupy pacjentów związana jest rozpoznaniem w późnym stopniu zaawansowania (z uwagi na lokalizację), ponadto czerniaki błon śluzowych wykazują częstą tendencję do tworzenia wznów miejscowych i przerzutów odległych [9].

2.5. Leczenie

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii. Postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne (biopsja wycinająca). Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się tylko w wybranych przypadkach. U chorych w stadium przerzutowym, dobór metody leczenia powinien być zindywidualizowany i uzależniony od sytuacji klinicznej. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków [5,6,7].

Szczegółowe informacje na temat leczenia czerniaka przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [27].

2.6. Wytyczne postępowania klinicznego

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują na 6 głównych obszarów leczenia czerniaków skóry: leczenie chirurgiczne, chemioterapię, immunoterapię, leczenie celowane, radioterapię i leczenie skojarzone. W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych, udało się zidentyfikować najaktualniejsze polskie i zagraniczne wytyczne postępowania w terapii czerniaka skóry, uwzględniające stopień zaawansowania choroby i najskuteczniejsze dostępne obecnie metody leczenia.

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono łącznie pięć dokumentów dotyczących zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na czerniaki skóry, opublikowanych w latach 2010-2015 przez następujące organizacje:

- *Polska Unia Onkologii (PUO)* – 2013 [7];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – 2015 [28];
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 2012 [29];
- *European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* – 2012 [14];
- *British Association of Dermatologist (BAD)* – 2010 [30].

Tabela 9 przedstawia zalecenia Polskiej Unii Onkologii; zalecenia pozostałych organizacji opisano szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego [27].

Tabela 9. Zalecenia postępowania terapeutycznego w czerniakach skóry (na podstawie [7]).

Organizacja	Leczenie w III stadium zaawansowania	Leczenie w IV stadium zaawansowania
PUO [7]	<ul style="list-style-type: none"> limfadenektomia tylko w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach chłonnych lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych w przypadku przerzutów in-transit należy wyciąć policzalne zmiany (<10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka w sytuacji pojawienia się kolejnej kaskady in-transit należy rozważyć zasadność kolejnego wycięcia miejscowego nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu in-transit (należy rozważyć zastosowanie lokoregionalnej chemioterapii - perfuzja melfalanem) obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego – radioterapii, chemioterapii lub immunoterapii w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii jedynie interferon α-2b (IFNα-2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku badań został zarejestrowany dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III (USA, Europa) ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFNα-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność, zastosowanie leku powinno być zindywidualizowane korzyści z leczenia uzupełniającego mogą odnieść chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami inne metody immunoterapii, szczepionki lub leki cytotoksyczne nie mają zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym w indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami, obecność ognisk satelitarnych, lokalizacja rejonie głowy i szyi) 	<ul style="list-style-type: none"> podstawowym postępowaniem jest włączenie chorych do badań klinicznych w przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych, izolowanych przerzutów do narządów mięszkowych należy rozważyć wycięcie leki cytotoksyczne: <ul style="list-style-type: none"> dakarbazyna (DTIC) <ul style="list-style-type: none"> - jedyny zarejestrowany lek cytotoksyczny w uogólnionym czerniaku - niska skuteczność – obiektywna odpowiedź u 15% chorych - schemat podawania – 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² lub 1 dzień w dawce 850-1000 mg/m² paklitaksel <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii lub skojarzony z karboplatiną nie przedłuża czasu trwania odpowiedzi w drugiej linii leczenia - nie jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka DTIC+cisplatyna/winblastyna/karmustyna/tamoksyfen <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność niepotwierdzona w badaniach klinicznych immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab <ul style="list-style-type: none"> - opcja w <u>drugiej linii</u> leczenia (dla chorych bez mutacji BRAF-podstawowa) - ograniczone zastosowanie u chorych na czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby – ryzyko działań niepożądanych związanych z autoimmunizacją leczenie celowane: <ul style="list-style-type: none"> - u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją genu BRAF (wemurafenib, dabrafenib, trametinib) lub KIT (imatinib) - szybka odpowiedź oraz kontrola progresji nowotworu u większości chorych - leczenie z wyboru u chorych z objawami choroby lub/i dużą masą nowotworu <ul style="list-style-type: none"> wemurafenib <ul style="list-style-type: none"> - zarejestrowany do leczenia chorych z mutacją BRAF V600 - w porównaniu z DTIC lepsza odpowiedź na leczenie, znacząca poprawa przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych - oporność na leczenie (mediana przeżyć wolnych od progresji 6-7 miesięcy) - może prowadzić do wtórnych nowotworów skóry dabrafenib <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność porównywalna do wemurafenibu - lepszy profil bezpieczeństwa niż wemurafenib (mniejsze ryzyko raków płaskonabłonkowych)

3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

3.1. Metodyka i założenia

3.1.1. Populacja

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [31].

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [32].

Populację docelową stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego [32]:

[Redacted text block]

Leczenie produktem leczniczym Opdivo® należy kontynuować do czasu wstąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia któregośkolwiek z kryteriów wyłączenia z programu [32].

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)

Tabela 10 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).

Produkt leczniczy	Opdivo®
Substancja czynna	Niwolumab
Postać	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; od EAN)	Prezentacja Opdivo® 40MG (1VLX4ML): 0,01 g/ml; 1 fiol. a 4 ml; kod EAN: 5909991220501 Prezentacja Opdivo® 100MG (1VLX10ML): 0,01 g/ml; 1 fiol. a 10 ml; kod EAN: 5909991220518
Kategoria dostępności	Lek stosowany w ramach programu lekowego.

refundacyjnej	
Kryteria włączenia do programu lekowego	Zgodnie z projektowym programem lekowym [32] Kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem: [REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	Zgodnie z projektowym programem lekowym [32]
Cena zbytu netto	Opdivo® 40MG (1VLX4ML): [REDACTED] Opdivo® 100MG (1VLX10ML): [REDACTED]
Instrument podziału ryzyka	[REDACTED]
Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla niwolumabu
Kryterium utworzenia odrębnej grupy limitowej	Aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych technologia lekowa o zbliżonym do niwolumabu mechanizmie działania przy wskazaniach klinicznych do stosowania zgodnych z projektowym programem lekowym i podobnej skuteczności, w związku z czym nie jest spełnione kryterium włączenia do już istniejącej grupy limitowej na podstawie art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [3]. W analizie klinicznej wykazano, że niwolumab cechuje wyższa skuteczność w porównaniu z dakarbazyną i wemurafenibem (leki o odmiennych mechanizmach działania), wobec czego nie jest spełnione kryterium włączenia do wspólnej grupy limitowej na podstawie art. 15. ust. 3 pkt 2 Ustawy o refundacji [3]. W związku z powyższym brak jest kryteriów uniemożliwiających utworzenie odrębnej grupy limitowej dla niwolumabu.

3.1.3. Aktualna praktyka kliniczna (opcjonalne technologie medyczne)

Tabela 11 przedstawia substancje czynne, które zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. [33,34,35,36,37] podlegają refundacji w leczeniu chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w Polsce²

Tabela 11. Substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ICD-10 C43 (czerniak złośliwy skóry).

Substancja	Komentarze	Data wprowadzenia programu lekowego ⁰
Programy lekowe		
WEMURAFENIB (Zelboraf [®] ; ROCHE)	dotyczy dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, z potwierdzeniem mutacji BRAF V600, u których nie zastosowano wcześniej leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry z wyjątkiem uzupełniającego leczenia (w tym immunoterapii) ¹	01.03.2013 r. [47]
IPILIMUMAB (Yervoy [®] ; BRISTOL MYERS SQUIBB)	dotyczy dorosłych pacjentów z potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; u których nieskuteczne było wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub u których stwierdzono brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację ²	01.03.2014 r. [53]
DABRAFENIB (Tafinlar [®] ; GLAXOSMITHKLINE)	dotyczy dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, z potwierdzeniem mutacji BRAF V600, u których nie zastosowano wcześniej leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry z wyjątkiem uzupełniającego leczenia (w tym immunoterapii) ³	01.07.2015 r. [33]
Chemioterapia⁴		
<ul style="list-style-type: none"> • BLEOMYCIN SULPHATE • CARBOPLATINUM • CISPLATINUM • CYKLOPHOSPHAMIDUM • DACARBAZINUM • DOXORUBICINUM • ETOPOSIDUM • IFOSFAMIDUM • INTERFERONUM ALFA-2B • MELPHALANUM • MITOMYCINUM • PACLITAXELUM • TAMOXIFENUM • VINBLASTINUM • VINCRISTINUM • VINOELBINUM 	Kod ICD-10 C43 zgodnie z zakresami wskazań objętych refundacją według ICD-10 w ramach chemioterapii	

⁰ podano datę wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, w którym po raz pierwszy uwzględniony został lek;

¹ Załącznik B.48. do Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. [34]

² Załącznik B.59. do Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. [35]

³ Załącznik B.72. do Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. [36]

⁴ Załączniki C do Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. [37]

W publikacji Ługowska 2012 [11] przedstawiono praktykę kliniczną leczenia czerniaka skóry w stadium zaawansowania III i IV, w warunkach polskich. Informacje o praktyce klinicznej zostały zgromadzone w ramach badania ankietowego wśród czterech polskich ośrodków klinicznych. Informacje najprawdopodobniej odpowiadają stanowi z 2012 roku (w publikacji nie podano terminów przeprowadzenia badania ankietowego; dane kosztowe – zaczerpnięte z Zarządzeń Prezesa NFZ, Informatora o lekach Ministerstwa Zdrowia oraz medycznego portalu internetowego Medycyna Praktyczna – pochodzą z roku 2012 r.) W publikacji podano, że mutacja BRAF wystą-

² W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowane 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [58].

piła u 45% pacjentów nie kwalifikujących się do operacji (wycięcia). I i II stadium zaawansowania objęty łącznie 70% pacjentów (30% w I stadium oraz 40% w II stadium), natomiast stadia III i IV objęty odpowiednio 25% i 5% pacjentów. W stadium III nieoperacyjnym znajdowało się 15% pacjentów, natomiast u 5% pacjentów stwierdzono stadium IV nieoperacyjne. U ponad 75% pacjentów przeprowadzono wcześniej zabieg chirurgiczny.

Tabela 12. Praktyka kliniczna na podstawie polskiego piśmiennictwa oraz wykazów leków refundowanych

Na podstawie polskiej praktyki klinicznej w 2012 r. (Ługowska 2012 [11])		Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [33]	
Substancja	Odsetek pacjentów w 2012 r.	Technologie możliwe do zastosowania w 2015 r.	
		chorzy bez mutacji BRAF (BRAF(-))	chorzy z mutacją BRAF (BRAF(+))
Pierwsza linia leczenia			
DTIC	70%	<u>Chemioterapia</u> ¹ : bleomycyn sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum	<u>Program lekowy</u> : Wemurafenib, dabrafenib
DDP/DTIC/VBL	30%		<u>Chemioterapia</u> : jak w BRAF(-)
Druga linia leczenia			
BLEO/DTIC/VCR	33,33%	<u>Program lekowy</u> : Ipilimumab <u>Chemioterapia</u> ¹ : bleomycyn sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum	<u>Program lekowy</u> : Ipilimumab
karboplatyna/paklitaksel	24,56%		<u>Chemioterapia</u> : jak w BRAF(-)
DTIC	16,67%		
DDP/paklitaksel	16,67%		
DDP/DTIC/VBL	8,77%		
Trzecia linia leczenia			
karboplatyna/paklitaksel	50%	<u>Chemioterapia</u> ¹ : bleomycyn sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum	<u>Chemioterapia</u> : jak w BRAF(-)
paklitaksel	50%		

¹ na podstawie aktualnej listy substancji czynnych finansowanych ze środków publicznych w ICD-10 C43 (czerniak złośliwy skóry) (listę przedstawia Tabela 11). Skrót: BLEO - bleomycyna, DDP - cisplatina, DTIC - dakarbazyna, VBL - winblastyna, VCR - winkrystyna.

Na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie danych dotyczących aktualnej praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną. Tabela 13 przedstawia zagregowane wyniki badania ankietowego w zakresie aktualnej praktyki klinicznej (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1, str. 112.)

lenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. [1]

Niniejszą analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego, przyjmując następujące założenia:

- pierwszym miesiącem finansowania produktu leczniczego Opdivo® w ramach programu lekowego będzie styczeń 2016 r.;
- horyzont czasowy objął zatem pełne lata kalendarzowe 2016-2020, przy czym koszty przedstawiono dla lat 2015-2020, co pozwoliło odnieść koszty prognozowane (lata 2016-2020) do kosztów aktualnych (rok 2015).

3.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego i scenariusza nowego.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej. Przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu czerniaka (w tym również – nie zostanie wprowadzony projekt programu lekowego).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego. Finansowanie niwolumabu wpłynie na praktykę kliniczną: w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną znacznemu wydłużeniu ulegną czas do progresji choroby (co skutkować będzie odsunięciem w czasie kolejnych linii leczenia) oraz przeżycie ogólne chorego (wyniki badań klinicznych w ocenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego przedstawia analiza kliniczna [27]).

3.1.7. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego. Rzeczona różnica nosi nazwę kosztu inkrementalnego. W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Dane epidemiologiczne składające się na oszacowania kosztów scenariuszy cechowały się zakresem niepewności w związku z czym uzasadnione było oszacowanie kosztu inkrementalnego przy przyjęciu alternatywnych prawdopodobnych prognoz odnoszących się do epidemiologii. Zgodnie z Wymaganiami w sprawie wymagań minimalnych [1] przeprowadzono dodatkowo dwa warianty oszacowania kosztu inkrementalnego:

- minimalny, w którym przyjęto alternatywne prognozy epidemiologiczne pozwalające wyznaczyć potencjalnie minimalną różnicę kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym;
- maksymalny, w którym przyjęto alternatywne prognozy epidemiologiczne pozwalające wyznaczyć maksymalną różnicę kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym.

3.1.8. Dyskontowanie

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

3.1.9. Metodyka przeprowadzenia obliczeń; model

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet oraz analizy ekonomicznej [55] przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego symulacji przebiegu choroby pacjenta kwalifikującego się do projektu programu lekowego.

Model został udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego ICON (<http://www.iconplc.com/>) i uwzględniał perspektywę Stanów Zjednoczonych. Autorzy analizy ekonomicznej [55] dostosowali model do polskich warunków (wprowadzenie polskich danych kosztowych, wykorzystanie wyników analizy klinicznej [27], uwzględnienie wyników badania ankietowego dotyczącego aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [57]; uwzględnienie zapisów programu lekowego dla niwolumbu).

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywności. W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyniki dotyczące modelowania pierwszych pięciu lat leczenia jednego uśrednionego pacjenta (tj. pierwszych pięć lat modelowania).

W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji*, *Progresja*, *Zgon*. Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami przedstawia Wykres 1 (str. 29.)

W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez progresji*. W stanie *Przeżycie bez progresji* uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w trakcie leczenia pacjenta w tym stanie (tj. w trakcie 1. linii leczenia). Pacjent pozostaje w stanie *Przeżycie bez progresji* do chwili progresji lub wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności (co oznacza przejście do stanu *Progresja*) albo zgonu (co oznacza przejście do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS); prawdopodobieństwo wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności przyjęto w oparciu o wyniki raportowane w badaniach klinicznych (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia i bezpieczeństwie stosowania leków przedstawiono w analizie ekonomicznej [55]).

U pacjenta, który przeszedł do stanu *Progresja* następuje zmiana leczenia (zastosowanie kolejnej linii leczenia). W stanie *Progresja* znajdują się pacjenci z progresją choroby (której prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji oraz krzywe przeżycia całkowitego) i nie nastąpił zgon (którego prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego). Stan *Progresja* odpowiada zatem przebiegowi choroby po progresji lub wyłączenia z leczenia mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia. W stanie *Progresja* możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie 2. linii, co w modelu nie zostało zaznaczone odrębnym stanem modelu. Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach 1. linii oraz (ewentualnie) w liniach następnych, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji w ramach 1. linii leczenia ujęta w jednym stanie modelu (*Progresja*) pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywności. W trakcie przebywania w stanie *Progresja* możliwe jest pozostanie w tym stanie albo zgon (co oznacza przejście do stanu *Zgon*).

W ramach analizy dla 2. linii leczenia stanowi modelu „Przeżycie bez progresji” odpowiada leczenie w ramach 2. linii leczenia (tj. uwzględniając w tej linii rozpoczęcie leczenia niwolumabem/komparatorem), które to leczenie trwa aż do zgonu (przejście do stanu „Zgon”) albo wyłączenia z leczenia w związku z nieakceptowalną toksycznością lub progresji (przejście do stanu „Progresja”, w którym pacjent poddany jest opiece paliatywnej).

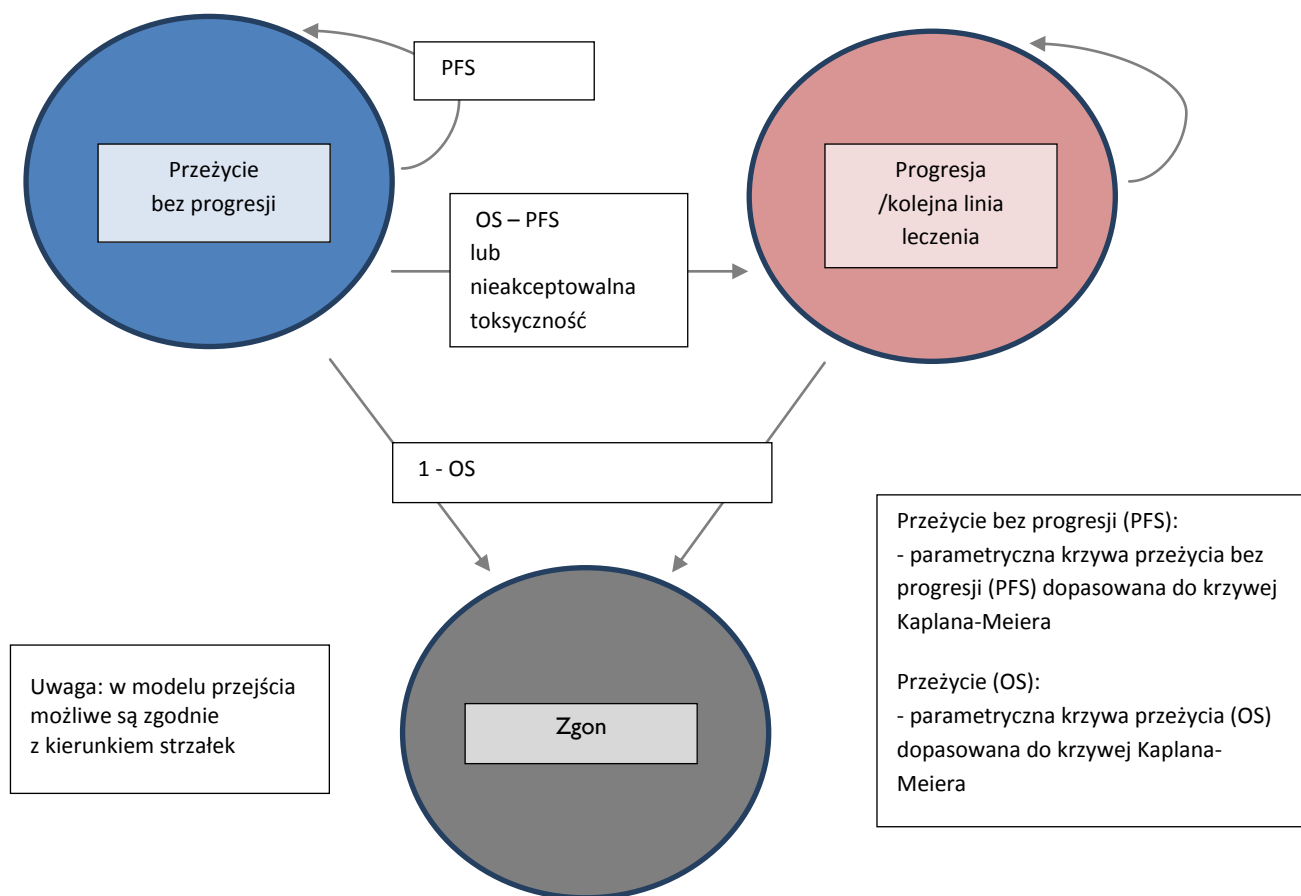
W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co miesiąc (tj. długość cyklu modelu = 1 miesiąc). W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania progresja albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę do połowy cyklu. Korekta do połowy cyklu sprawia, że w modelu progresja albo zgon następuje „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku albo pod koniec cyklu modelu. Przyjęto, że zmiana leczenia związana z nieakceptowalną toksycznością ma miejsce na początku drugiego miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Cykl modelu wynosi 1 miesiąc, co odpowiada faktowi, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu są znaczące w skali miesiąca (co jest widoczne w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [27], w zakresie oceny przeżycia bez progresji oraz przeżycia ogólnego). Zgodnie z opisami programów lekowych obecnie finansowanych ze środków publicznych w ramach 1. linii leczenia (leki: wemurafenib, dabrafenib) monitorowanie leczenia należy przeprowadzać co 6-10 tygodni lub w „zależności od sytuacji klinicznej” [33], natomiast w ramach programu lekowego (niwolumab) monitorowanie powinno być przeprowadzane co 3 miesiące lub „przy klinicznym podejrzeniu progresji”. Należy zauważyć, że w ramach chemioterapii ocena skuteczności leczenia jest realizowana „nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące”. W związku z warunkami okresowej oceny skuteczności leczenia długość cyklu modelu wynosząca 1 miesiąc może odpowiadać rzeczywistym (obserwowanym w praktyce klinicznej) zmianom w przebiegu choroby (w szczególności w zakresie klinicznego podejrzenia progresji).

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie.

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badań klinicznych ujętych w analizie klinicznej [27,55]. Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (PFS, OS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez progresji*.

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem



W niniejszej analizie wpływu na budżet wykorzystano następujące oszacowania przeprowadzone w modelu:

- oczekiwana liczba miesięcy życia w 1., 2., 3., 4. oraz 5. roku od rozpoczęcia leczenia;
- oczekiwana liczba miesięcy życia bez progresji ani wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności, w 1., 2., 3., 4. oraz 5. roku od rozpoczęcia leczenia;
- odsetek pacjentów leczonych w 1., 2., 3., 4. oraz 5. roku od rozpoczęcia leczenia;
- odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji ani wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności, w 1., 2., 3., 4. oraz 5. roku od rozpoczęcia leczenia;
- koszty według poszczególnych kategorii kosztowych (koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia po stwierdzeniu progresji choroby) z podziałem na 1. lub kolejną linię leczenia, w 1., 2., 3., 4. oraz 5. roku od rozpoczęcia leczenia.

Powyższe wartości wyznaczono dla każdej technologii medycznej uwzględnionej w 1. lub 2. linii leczenia w analizie ekonomicznej [55]): niwolumabu, wemurafenibu, dabrafenibu, dakarbazyny oraz ipilimumabu. W niniejszej analizie wpływu na budżet uwzględniono dodatkowo schematy chemioterapii: karboplatyna + paklitaksel, CVD (cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna); dla dodatkowo uwzględnionych schematów

chemioterapii przyjęto dla uproszczenia, że skuteczność oraz koszty dla tych schematów będą równe skuteczności i kosztom chemioterapii z zastosowaniem dakarbazyny (w związku z niewielką liczbą pacjentów leczonych tymi schematami, przyjęte uproszczenie nie powinno znacząco wpływać na wyniki analizy wpływu na budżet).

W niniejszej analizie wpływu na budżet oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych w całej populacji leczonych przeprowadzono w następujących sposób:

- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach 1. linii leczenia w 1. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2., 3., 4. oraz 5 roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie generować będzie populacja rozpoczynająca leczenie w 1. roku w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 1. roku przemnożono przez odsetek pacjentów, u których oczekiwane jest wystąpienie progresji lub wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2., 3. 4. oraz 5. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym liczbę pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia w 1., 2., 3., 4. oraz 5. roku horyzontu czasowego;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach 1. linii leczenia w 2. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2., 3. oraz 4. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie populacja rozpoczynająca leczenie w 2. roku generować będzie w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 2. roku przemnożono przez odsetek pacjentów, u których oczekiwane jest wystąpienie progresji lub wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności, dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2., 3. oraz 4. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym liczbę pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia w 2., 3., 4. oraz 5. roku horyzontu czasowego;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach 1. linii leczenia w 3. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie populacja rozpoczynająca leczenie w 3. roku generować będzie w poszczególnych latach horyzontu czasowego;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 3. roku przemnożono przez odsetek pacjentów, u których oczekiwane jest wystąpienie progresji lub wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności, dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym liczbę pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia w 3., 4. oraz 5. roku horyzontu czasowego;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach 1. linii leczenia w 4. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1. oraz 2. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie generować będzie populacja rozpoczynająca leczenie w 4. roku w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 4. roku przemnożono przez odsetek pacjentów, u których oczekiwane jest wystąpienie progresji lub wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności, dla każdego roku leczenia (tj. kolejno: dla 1. oraz 2. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym liczbę pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia w 4. oraz 5. roku horyzontu czasowego;

- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach 1 linii leczenia w 5. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1. roku leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie generować będzie populacja rozpoczynająca leczenie w 5. roku w horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 5. roku przemnożono przez odsetek pacjentów, u których oczekiwane jest wystąpienie progresji lub wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności, dla 1. roku leczenia, szacując tym samym liczbę pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia w 5. roku horyzontu czasowego.
- dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach 1. linii leczenia rozpoczynają leczenie wraz z początkiem roku kalendarzowego (przyjęte uproszczenie nie wpływa znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet);
- dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach 2. linii leczenia rozpoczynają leczenie w połowie roku kalendarzowego, w którym nastąpiła progresja (przyjęte uproszczenie nie wpływa znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet).

Pacjentom, u których miało miejsce przejście do kolejnej linii leczenia przypisane zostały koszty oraz wyniki zdrowotne w sposób analogiczny do opisanej powyżej metody dla pacjentów leczonych w ramach 1. linii leczenia.

Dla każdego roku horyzontu czasowego zsumowano koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w danym roku, szacując w ten sposób łączne koszty roczne przypadające na leczenie rozważanej populacji pacjentów.

3.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przeprowadzono w oparciu o polskie dane epidemiologiczne pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów (szczegóły oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.2.1, str. 31.)

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo®, przeprowadzono trzy niezależne od siebie oszacowania liczebności populacji docelowej, opierając się na następujących alternatywnych źródłach danych (szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 3.2.2, str. 40):

- 1) polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów;
- 2) badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka;
- 3) dane Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiające liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka (leczenie wemurafenibem oraz ipilimumabem).

3.2.1. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, 1. linia leczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, produkt Opdivo® jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [31].

Populacja kwalifikująca się do programu lekowego stanowi subpopulację spośród wszystkich chorych kwalifikujących się zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego. Wskazania do stosowania zawarte w cha-

rakterystyce produktu leczniczego Opdivo® nie wyróżniają lokalizacji, natomiast program lekowy dotyczy czerniaka skóry lub błony śluzowej. W związku z wyróżnieniem lokalizacji w programie lekowym, oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przeprowadzono z uwzględnieniem następujących lokalizacji czerniaka:

- czerniak skóry,
- czerniak pozaskórny zlokalizowany w błonie śluzowej,
- czerniak pozaskórny w lokalizacji innej niż błona śluzowa.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (rozdziały 3.2.1.1 - 3.2.1.3) zostało następnie wykorzystane do oszacowania liczebności populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego (rozdział 3.2.1.4).

3.2.1.1. Liczebność nowych chorych z danym umiejscowieniem czerniaka bez podziału na stadia zaawansowania, 1. linia leczenia

Według najaktualniejszych danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na czerniaka skóry (kod ICD-10 C43) w roku 2012 wyniosła 3 081. Horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet obejmował lata 2016-2020 w związku z czym wymagane było przeprowadzenie prognozy liczby zachorowań. W oparciu o dane historyczne (z lat 1999-2012) Krajowego Rejestru Nowotworów wyznaczono prognozę liczby zachorowań w latach 2013-2020 (szczegóły metodyki prognozowania przedstawiono w rozdziale 6.2, str. 118). Według prognozy liczba zachorowań wzrosła z 2 893 przypadków w 2013 roku do 3 566 przypadków w 2020 roku (Tabela 81 na str. 120. zawiera zestawienie danych historycznych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz prognozę liczby zachorowań).

Umiejscowienie czerniaka może obejmować skórę jak również inne narządy (błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, dróg oddechowych, opony mózgowo, błona naczyniowa oka). Tabela 14 przedstawia odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych.

Tabela 14. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek	
	Michalska-Jakubus 2006 [21] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów) ¹	Trepka 2009 [9] (zagraniczne dane literaturowe) ²
Skóra	91%	
• kończyny dolne	32,6%	
• tułów	31,6%	
• kończyny górne	14,9	w publikacji nie podano wartości
• głowa i szyja	11,1	
• inne	9,8%	
Pozaskórne – błona śluzowa	2,2%	mniej niż 3% wszystkich czerniaków, w tym:
• okolica anogenitalna	67,6%	kobiece narządy płciowe (głównie srom; około 20%); okolice odbytu (około 20%)
• nosogardło, krtań i zatoki	29,1%	błona śluzowa głowy i szyi (ponad 50%)
• żołądek	3,28%	„najrzadsze są pierwotne czerniaki wywodzące się z dróg moczowych i żołądka/jelit”
Pozaskórne – inne	6,8%	
• spojówki oka i gałka oczna	96,7%	w publikacji nie podano wartości
• centralny układ nerwowy	3,3%	

¹ na podstawie publikacji *Michalska-Jakubus 2006* [21]; dane pochodzą z lat 1987-2003;

² na podstawie artykułu opisującego zasady leczenia chirurgicznego w czerniaku; dane epidemiologiczne są zagranicznymi danymi literaturowymi [9].

Według danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów (Tabela 14) wśród wszystkich czerniaków zdecydowanie najczęstszym był czerniak skóry (91% chorych), natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice stanowiły 9% przypadków, z czego 2,2% dotyczyło czerniaka błon śluzowych (w tym 67,6% w okolicach anogenitalnych, 29,1% w nosogardle, krtani i zatokach, 3,3% w żołądku) [21]. Zagraniczne dane literaturowe przedstawiają podobne oszacowania [9].

Dane dla kodu ICD-10 C43 nie obejmują czerniaka błon śluzowych (oraz innych lokalizacji pozaskórnice), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie dodatkowego oszacowania liczby zachorowań na czerniaki pozaskórnice. Z polskich danych epidemiologicznych wiadomo, że 91% przypadków czerniaka dotyczy czerniaka skóry, 2,2% przypadków czerniaka dotyczy czerniaka błon śluzowych, natomiast 6,8% przypadków dotyczy innych lokalizacji czerniaka (Tabela 14). W oparciu o powyższe odsetki oraz liczbę zachorowań na czerniaka skóry oszacowano liczbę zachorowań na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innych lokalizacjach (Tabela 15).

Tabela 15. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43), czerniaka błony śluzowej oraz czerniaka w innych lokalizacjach, w latach 2015-2020.

Rok	Zachorowania na czerniaka		
	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry ¹	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka błony śluzowej ²	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka w lokalizacji pozaskórnicej innej niż błona śluzowa ³
2015	3 085	75	231
2016	3 181	77	238
2017	3 277	79	245
2018	3 373	82	252
2019	3 470	84	259
2020	3 566	86	266

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jedności, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

¹ na podstawie prognoz wyznaczonych w rozdziale 6.2, str. 118;

² wyznaczone na podstawie wzoru: liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej = odsetek zachorowań na czerniaka błony śluzowej spośród wszystkich czerniaków × (liczba zachorowań na czerniaka skóry / odsetek zachorowań na czerniaka skóry spośród wszystkich czerniaków); np. w 2015 liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej: 75 = 2,2% × (3 085 / 91%);

³ wyznaczone na podstawie wzoru: liczba zachorowań na czerniaka w lokalizacji pozaskórnicej innej niż błona śluzowa = odsetek zachorowań na czerniaka z rozważaną lokalizacją spośród wszystkich czerniaków × (liczba zachorowań na czerniaka skóry / odsetek zachorowań na czerniaka w rozważanej lokalizacji); np. w 2015 liczba zachorowań: 231 = 6,8% × (3 085 / 91%).

Wyznaczone prognozy (Tabela 15, str. 33) wskazują, że w latach 2015-2020 nastąpi wzrost liczby zachorowań na czerniaka skóry z 3 085 do 3 566 przypadków w skali roku. Liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej wzrośnie z 75 do 86 przypadków rocznie, natomiast zachorowania na czerniaka w lokalizacji pozaskórnicej innej niż błona śluzowa wzrosną z 231 do 266 przypadków rocznie.

3.2.1.2. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka skóry (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, populację docelową stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjny lub przerzutowy) [31]. Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (zobacz Tabela 2, str. 13), przyjęto, że czerniakowi z przerzutami odległymi odpowiada stadium IV zaawansowania, natomiast czerniak nieoperacyjny może dotyczyć stadiów III i IV. W warunkach

kach polskich u około 7-10% nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka skóry nie jest możliwe precyzyjne określenie stadia zaawansowania [24,25] (zobacz Tabela 16). W grupie pacjentów, u których możliwe jest określenie stadiów zaawansowania większość czerniaków skóry w Polsce rozpoznawana jest we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II stadium: łącznie 30-80%), w stadium III rozpoznawane jest 15-25% pacjentów, natomiast 5% rozpoznania dotyczy IV stadium zaawansowania [7,11]. Szacuje się, że u 20% pacjentów nie jest możliwe przeprowadzenie operacji (15% u pacjentów ze stadium III i 5% u pacjentów ze stadium IV) [11]. Najaktualniejsze dane wskazują, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych [25];
- spośród chorych, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania, 5% dotyczy stadium IV (dane z lat 2010-2013) [7,11]; w publikacji *Kuciel-Lisecka 2011* [25] podano informację, że u 34,7% pacjentów stwierdzono IV stadium zaawansowania, jednak dane te - pochodzące z lat 1996-2007 [25] - można uznać jako nieaktualne;
- odsetek pacjentów w stadium III kształtuje się na poziomie 15%-25% [7,11];
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5% [7,11];
- u 60% chorych w stadium III (15% z 25%) i 100% w stadium IV stwierdzono czerniaka nieoperacyjnego [11].

Tabela 16. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry

Stadium zaawansowania	Odsetek pacjentów z danym stadium zaawansowania w momencie diagnozy					
	Hawro 2010 [24]		Kuciel-Lisecka 2011 [25]	Ługowska 2012 [11]	PTOK 2013 [7]	
	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2000-2004	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2008-2009	Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie 1996-2007	Badanie ankietowe w czterech ośrodkach klinicznych 2010-2012	Nie podano informacji o źródle danych	Wartość przyjęta w analizie BIA
liczba chorych	nie podano informacji	348 pacjentów	251 pacjentów	nie podano informacji	nie podano informacji	Nie dotyczy
I	31%	54%	16,7%	30%	80%	75% ¹
II			20,7%	40%		
III	11%	22%	20,7%	25% (nieoperacyjny: 15% wszystkich chorych)	15%	20% ² (nieoperacyjny: 60%)
IV	21%	14%	34,7%	5% (nieoperacyjny: 5% wszystkich chorych)	5%	5% ³ (nieoperacyjny: 100%)
Brak możliwości klasyfikacji	37%	10%	7,2%	nie podano informacji	nie podano informacji	7,2% ⁴

¹ 100% minus odsetki w stadiach III i IV; suma odsetków dla stanów I, II, III i IV wynosi 100% (odsetki liczone są dla grupy pacjentów, u których możliwe jest określenie stadia zaawansowania);

² średnia arytmetyczna z najaktualniejszych danych: *Ługowska 2012* [11], *PTOK 2013* [7]; odsetek pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem 60% = 15% w stosunku do 25% (15%/25%) z publikacji *Ługowska 2012* [11];

³ średnia arytmetyczna z najaktualniejszych danych: *Ługowska 2012* [11], *PTOK 2013* [7]; odsetek pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem 100% = 5% w stosunku do 5% (5%/5%) z publikacji *Ługowska 2012* [11];

⁴ wartość z publikacji *Kuciel-Lisecka 2011* [25]; jest to wartość uwzględniająca najdłuższy okres czasu (1996-2007).

W oparciu o prognozowaną liczbę nowych chorych na czerniaka skóry i odsetki pacjentów z danym stadium zaawansowania oszacowano roczną liczbę nowych chorych na czerniaka skóry, kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (Tabela 17).

Tabela 17. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka skóry kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Rok	A.	B.	C.	D.	E.
	Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry	Liczba nowych dorosłych chorych, u których możliwe jest określenie stadium	Liczba nowych dorosłych chorych w stadium III nieoperacyjnym	Liczba nowych dorosłych chorych w stadium IV	łącznie
2015	3 085	2 863	344	143	487
2016	3 181	2 952	354	148	502
2017	3 277	3 041	365	152	517
2018	3 373	3 131	376	157	532
2019	3 470	3 220	386	161	547
2020	3 566	3 309	397	165	563

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jedności, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

A: na podstawie prognoz (zobacz Tabela 15, str. 33);

B: iloczyn liczby nowych chorych na czerniaka skóry oraz odsetka pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (100%-7,2% [25]); obliczone jako $A \times 92,8\%$;

C: iloczyn liczby nowych chorych, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (kolumna B), odsetka pacjentów zdiagnozowanych w stadium III (20%; średnia arytmetyczna z 15% i 25% [7,11]) oraz odsetka pacjentów w stadium III nieoperacyjnym spośród pacjentów w stadium III (15% z 25% [11]); obliczone jako $B \times 20\% \times 60\%$;

D: iloczyn liczby nowych chorych, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (kolumna B) i odsetka pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV (5%) [7,11]; obliczone jako $B \times 5\%$;

E: suma liczby nowych chorych w stadium III nieoperacyjnym i w stadium IV; obliczone jako C+D.

Szacuje się, że roczna liczba nowych chorych na czerniaka skóry, kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, będzie kształtować się na poziomie 487-563 pacjentów w latach 2015-2020.

W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® oprócz liczby nowych zachorowań ma czerniaka należy również uwzględnić chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria. W załączniku (rozdział 6.5, str. 125, w tym: Schemat 1, str. 125) przedstawiono przebieg choroby w polskiej praktyce klinicznej, z uwzględnieniem stadiów zaawansowania oraz odsetków pacjentów, u których wystąpią przerzuty. Szacuje się, że u 10-15% pacjentów w I i II stadium zaawansowania wystąpią przerzuty, natomiast u pacjentów w III stadium zaawansowania odsetek ten kształtuje się na poziomie 40-70%. W niniejszych oszacowaniach przyjęto następujące założenia:

- każdy pacjent u którego wystąpi przerzut kwalifikuje się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego;
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 12,5% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 10-15%);
- w III stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 55% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 40-70%).

Tabela 18 przedstawia oszacowanie rocznej liczby pacjentów w stadium I i II, u których dojdzie do przerzutu. Schemat 1 (str. 125) wskazuje, że u 55% ze stwierdzonym III stadium zaawansowania wystąpią przerzuty. Polskie dane epidemiologiczne wskazują, że u 60% pacjentów w stadium III występuje czerniak nieoperacyjny (zobacz Tabela 16, str. 34; czerniak nieoperacyjny jest wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego), co jest wartością większą od przytoczonej wartości 55%. Przyjęto zatem, że przyjęta we wcześniejszych obliczeniach (Tabela 17, str. 35) wartość 60% stanowi pełną grupę

pacjentów w III stadium zaawansowania, którzy zakwalifikują się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Tabela 18. Oszacowanie rocznej liczby pacjentów w stadium I i II czerniaka skóry, u których dojdzie do przerzutu

Rok	A.	B.	C.	D.
	Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry	Liczba nowych dorosłych chorych, u których możliwe jest określenie stadium	Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry w stadium I i II	Liczba pacjentów w stadium I i II, u których nastąpi przerzut
2015	3 085	2 863	2 147	268
2016	3 181	2 952	2 214	277
2017	3 277	3 041	2 281	285
2018	3 373	3 131	2 348	293
2019	3 470	3 220	2 415	302
2020	3 566	3 309	2 482	310

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jedności, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

A: na podstawie prognoz (zobacz Tabela 15, str. 33);

B: iloczyn liczby nowych chorych na czerniaka skóry oraz odsetka pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (100%-7,2% [25]); obliczone jako $A \times 92,8\%$;

C: 75% (zobacz Tabela 16, str. 34) nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry, u których możliwe jest określenie stadium; obliczone jako $B \times 75\%$;

D: 12,5% (zobacz Schemat 1, str. 125) nowych chorych na czerniaka skóry w stadium I i II; przyjęto, że każdy pacjent u którego wystąpi przerzut kwalifikuje się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Szacuje się, że spośród dorosłych chorych na czerniaka skóry, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia produktem leczniczym Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, od 268 do 310 pacjentów rocznie w dalszym rozwoju choroby będzie mogło być leczonych produktem leczniczym Opdivo®.

3.2.1.3. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka błony śluzowej (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia

Przeprowadzone prognozy wskazują, że w Polsce w latach 2015-2020 roczna liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej kształtować się będzie na poziomie 75-86 chorych (Tabela 15, str. 33). Szacuje się, że większość zachorowań dotyczy okolic anogenitalnych (67,7%), lokalizacja w nosogardle, krtani i zatokach stanowi łącznie 29,1% przypadków, natomiast lokalizacja w żołądku stanowi 3,28% przypadków [21] (zobacz Tabela 19), przy czym brak jest szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania nowo zdiagnozowanych chorych w Polsce. Tabela 19 przedstawia odnalezione dane zagraniczne dotyczące odsetka pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej. U połowy pacjentów występują przerzuty do węzłów chłonnych; szczegółowe dane podano jedynie dla czerniaka błony śluzowej jamy ustnej: u 50% obecne są przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, u 20% obecne są przerzuty odległe [8].

Tabela 19. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej

Lokalizacja czerniaka pozaskórnego: błona śluzowa ¹	Odsetek pacjentów ²	Szczegółowa lokalizacja ³	Brak przerzutów ⁴	Przerzuty do węzłów chłonnych ⁴	Przerzuty odległe ⁴
Okolica anogenitalna	67,6%	Srom i pochwa	Brak danych	25% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych

		Męskie narządy płciowe	Brak danych	50% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Odbyt odbytnica	Brak danych	50% (nie podano informacji o lokalizacji przerzutów)	
Nosogardło, krtań i zatoki	29,1%	Błona śluzowa jamy ustnej	30%	50% (okoliczne węzły chłonne)	20%
Żołądek	3,28%	-	Brak danych	Brak danych	Brak danych

¹ lokalizacje przedstawione w publikacji Rogers 1998 [8];

² odsetki na podstawie publikacji Rogers 1998 [8] (dane literaturowe zagraniczne);

³ lokalizacje przedstawione w publikacji Michalska-Jakubas 2006 [21];

⁴ na podstawie publikacji Michalska-Jakubas 2006 [21] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów).

Według wskazań charakterystyki produktu leczniczego do stosowania produktu leczniczego Opdivo® kwalifikują się dorośli chorzy na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego). W związku z brakiem danych odnoszących się do odsetka jaki stanowią chorzy z nieoperacyjnym postacią wśród wszystkich chorych na czerniaka błony śluzowej dla każdego ze stopni zaawansowania (uwzględniając występowanie przerzutów), wykorzystano odsetki odpowiadające czerniakowi skóry (Tabela 16): u 60% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych obecna jest postać nieoperacyjna. Każdy pacjent, u którego obecne są przerzuty odległe kwalifikuje się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Wykorzystano również dane odpowiadające czerniakowi skóry dotyczące odsetka pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w trakcie przebiegu choroby wystąpią przerzuty (12,5%; Schemat 1, str. 125).

Tabela 20. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka błony śluzowej kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego

Rok	A.	B.	C.		D.	E.
	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka błony śluzowej	Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami w okolicznych węzłach chłonnych	Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami odległymi			łącznie
			w momencie diagnozy	nie w momencie diagnozy		
2015	75	21	14	3		37
2016	77	21	14	3		38
2017	79	22	15	3		40
2018	82	23	15	3		41
2019	84	23	16	3		42
2020	86	24	16	3		43

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jedności, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

A: oszacowania na podstawie polskich danych epidemiologicznych (zobacz Tabela 15, str. 33);

B: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 50\%$ (u 50% obecne są przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych [21]) $\times 60\%$ (u 60% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych obecna jest postać nieoperacyjna [11]; wartość jak dla czerniaka skóry);

C: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 20\%$ (u 20% obecne są przerzuty odległe [21]) $\times 100\%$ (każdy pacjent, u którego obecne są przerzuty odległe kwalifikuje się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego);

D: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 30\%$ (u 30% brak jest przerzutów [21]) $\times 12,5\%$ (dane odpowiadające czerniakowi skóry dotyczące odsetka pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w trakcie przebiegu choroby wystąpią przerzuty; zobacz Schemat 1, str. 125); E: B+C+D.

Szacuje się, że w skali roku od 37 – 43 chorych na czerniaka błony śluzowej będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

3.2.1.4. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka pozaskórnego w lokalizacjach innych niż błona śluzowa (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia

Przeprowadzone prognozy wskazują, że w Polsce w latach 2015-2023 roczna liczba zachorowań na czerniaka w lokalizacji pozaskórnego innej niż błona śluzowa kształtować się będzie na poziomie 231-266 chorych (Tabela 15, str. 33). W związku z brakiem danych dotyczących odsetków pacjentów z poszczególnym stopniem zaawansowania u chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, przyjęto dane jak dla czerniaka błony śluzowej (dane opisano w rozdziale 3.2.1.3, str. 36). Tabela 21 przedstawia oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Tabela 21. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego

Rok	A.	B.	C.	D.	E.
	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka w lokalizacji pozaskórnego innej niż błona śluzowa	Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami w okolicznych węzłach chłonnych	Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami odległymi w momencie diagnozy	Prognozowana liczba pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w dalszym przebiegu choroby wystąpią przerzuty	łącznie
2015	231	64	43	8	115
2016	238	66	44	8	119
2017	245	68	45	9	122
2018	252	70	47	9	126
2019	259	72	48	9	129
2020	266	74	49	9	133

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jedności, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

A: oszacowania na podstawie polskich danych epidemiologicznych (zobacz Tabela 15, str. 33);

B: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 50\%$ (u 50% obecne są przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych [21]; wartość jak dla czerniaka błony śluzowej) $\times 60\%$ (u 60% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych obecna jest postać nieoperacyjna [11]; wartość jak dla czerniaka skóry);

C: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 20\%$ (u 20% obecne są przerzuty odległe [21]; wartość jak dla czerniaka błony śluzowej) $\times 100\%$ (każdy pacjent, u którego obecne są przerzuty odległe kwalifikuje się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego);

D: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 30\%$ (u 30% brak jest przerzutów [21]; wartość jak dla czerniaka błony śluzowej) $\times 12,5\%$ (dane odpowiadające czerniakowi skóry dotyczące odsetka pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w trakcie przebiegu choroby wystąpią przerzuty; zobacz Schemat 1, str. 125); E: B+C+D.

Szacuje się, że w skali roku 115 – 133 chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

3.2.1.5. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, 1. linia leczenia

Tabela 22 i Wykres 2 przedstawiają zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 22. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®

Rok	Czerniak skóry ¹	Czerniak błony śluzowej ²	Czerniaki pozaskórny w lokalizacji innej niż błona śluzowa ³	łącznie
2015	755	37	115	907
2016	779	38	119	936
2017	802	40	122	964
2018	826	41	126	992
2019	849	42	129	1 020
2020	873	43	133	1 049

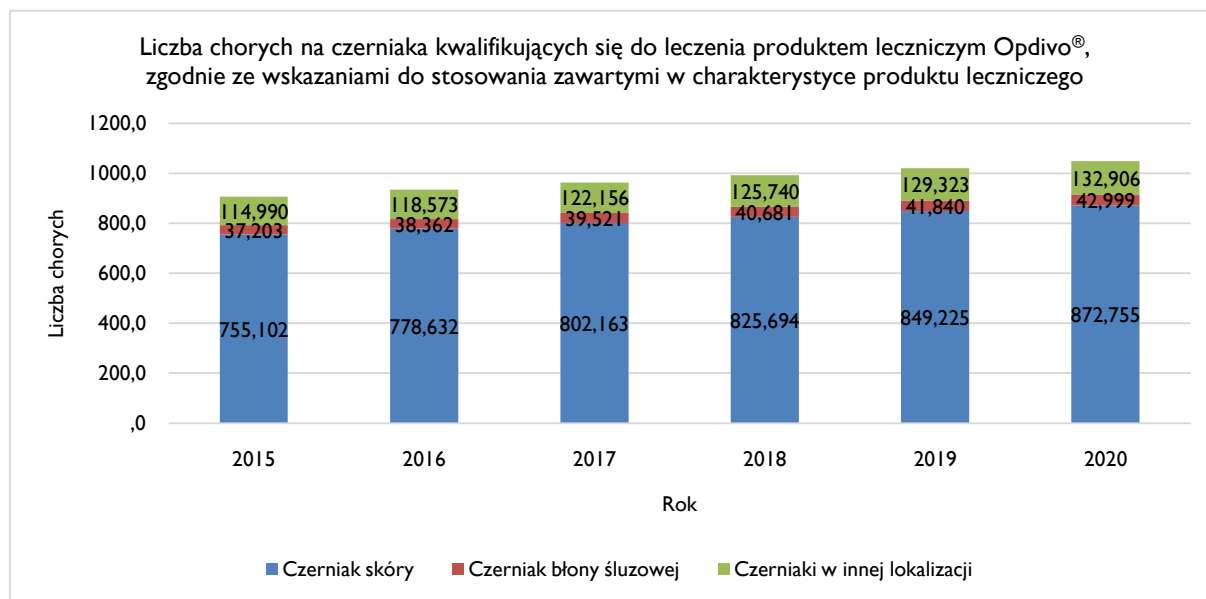
¹ oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.2, str. 33 (zobacz Tabela 17, str. 35, Tabela 18, str. 36);

² oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.3, str. 36 (zobacz Tabela 20, str. 37);

³ oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.4, str. 38 (zobacz Tabela 21, str. 38).

Szacuje się, że w skali roku od 907 do 1 049 chorych na czerniaka będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Największą część populacji docelowej stanowić będą chorzy na czerniaka skóry (755 – 873 chorych w skali roku).

Wykres 2. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®



W rozdziale 6.7 (str. 128) aneksu przedstawiono oszacowania minimalne oraz maksymalne liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®:

- w wersji minimalnej oszacowania liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, w skali roku od 722 do 835 chorych na czerniaka będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®;
- w wersji maksymalnej oszacowania liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, w skali roku od 1 247 do 1 441 chorych na czerniaka będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®.

3.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo®, 1. linia leczenia

3.2.2.1. Liczebność populacji docelowej oszacowane w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów

Według przeprowadzonych oszacowań, do stosowania produktu leczniczego Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego („leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych” [32]) kwalifikować się będzie w skali roku:

- 755 – 873 chorych na czerniaka skóry (szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 3.2.1.2, str. 33; zobacz Tabela 17, str. 35, Tabela 18, str. 36);
- 37 – 43 chorych na czerniaka błony śluzowej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2.1.3, str. 36; zobacz Tabela 20, str. 37);
- 115 – 133 chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2.1.4, str. 38; zobacz Tabela 21, str. 38).

Wskazania do stosowania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego Opdivo® nie wyróżniają lokalizacji, natomiast wnioskowany program lekowy dotyczy czerniaka skóry lub błony śluzowej. Dodatkowo, projekt programu lekowego zawiera następujące kryteria [32]:

[REDACTED]

W związku z faktem, że praktyka kliniczna w leczeniu chorych z czerniakiem jest różna w zależności od występowania mutacji w genie BRAF (praktykę kliniczną przedstawiono w rozdziale 3.1.3, str. 23.) w niniejszym rozdziale przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym z rozróżnieniem na obecność i brak mutacji w genie BRAF. Szacuje się, że mutacja BRAF występuje u 45% pacjentów nie kwalifikujących się do operacji (wycięcia) w warunkach polskich [11].

Zagraniczne dane literaturowe wskazują na wartości z zakresu 33-47% w przypadku czerniaków o łagodnych stopniach zaawansowania oraz 41-55% w przypadku czerniaków z przerzutami odległymi [42,43,44]. W dokumentach opracowanych przez AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) podano informacje, że mutacja BRAF występuje z częstością 40-80%, przy czym nie podane zostały odwołania do piśmiennictwa, z których pochodziły te dane [45,46]. Najczęściej występującymi mutacjami są BRAF V600E (ponad 90% przypadków mutacji BRAF) oraz BRAF V600K (5-6% przypadków mutacji BRAF) [43] (łącznie mutacje V600E i V600K stanowią około 95% przypadków [44,45]).

W niniejszych oszacowaniach przyjęto, że odsetek pacjentów, u których stan sprawności według kryteriów ECOG odpowiada stopniom 0-1 równy jest odsetkowi pacjentów kwalifikujących się do leczenia aktywnego (80%, zobacz Schemat 1, str. 125).

W niniejszych oszacowaniach przyjęto konserwatywnie (tj. potencjalnie zawyżając liczebność populacji docelowej), że u 100% pacjentów nie zostanie wcześniej wdrożone leczenie systemowe.

Tabela 23 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Tabela 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	A.	B.	C.	D.	E.	F.			G.			Łącznie
	Liczebność populacji docelowej według charakterystyki produktu leczniczego			Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu		Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: populacja BRAF(-)			Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: populacja BRAF(+)			
	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	Status mutacji w genie BRAF V600E lub V600K	stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1	Brak wcześniejszego leczenia systemowego	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	łącznie	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	łącznie	
2015	755	37				332	16	349	258	13	271	620
2016	779	38	BRAF(+): 45%			343	17	359	266	13	279	639
2017	802	40	V600E lub V600K: 95% wśród BRAF(+)	80%	100%	353	17	370	274	14	288	658
2018	826	41				363	18	381	282	14	296	678
2019	849	42	BRAF(-): 55%			374	18	392	290	14	305	697
2020	873	43				384	19	403	298	15	313	716

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jednostki, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

A: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzono w rozdziale 3.2.1.2, str. 33; zobacz Tabela 17, str. 35, Tabela 18, str. 36;

B: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzono w rozdziale 3.2.1.3, str. 36; zobacz Tabela 20, str. 37;

C: na podstawie polskich danych epidemiologicznych przedstawionych w publikacji Ługowska 2012 [11] oraz zagranicznych danych epidemiologicznych [43,44,45];

D: na podstawie opinii ekspertów klinicznych: 80% pacjentów kwalifikuje się do leczenia aktywnego (zobacz Schemat 1, str. 125);

E: przyjęto 100% (założenie konserwatywne);

F: obliczone jako iloczyn $A \times C_{\text{BRAF}(-)} \times D \times E$, gdzie $C_{\text{BRAF}(-)} = 55\%$;

G: obliczone jako iloczyn $B \times C_{\text{BRAF}(-)} \times D \times E$, gdzie $C_{\text{BRAF}(-)} = 55\%$;

H: liczebność populacji BRAF(-) zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; obliczone jako suma F + G;

I: obliczone jako iloczyn $A \times C_{\text{BRAF}(+)} \times D \times E$; $C_{\text{BRAF}(+)} = 45\% \times 95\%$ (u 45% pacjentów stwierdza się obecność mutacji V600E lub V600K);

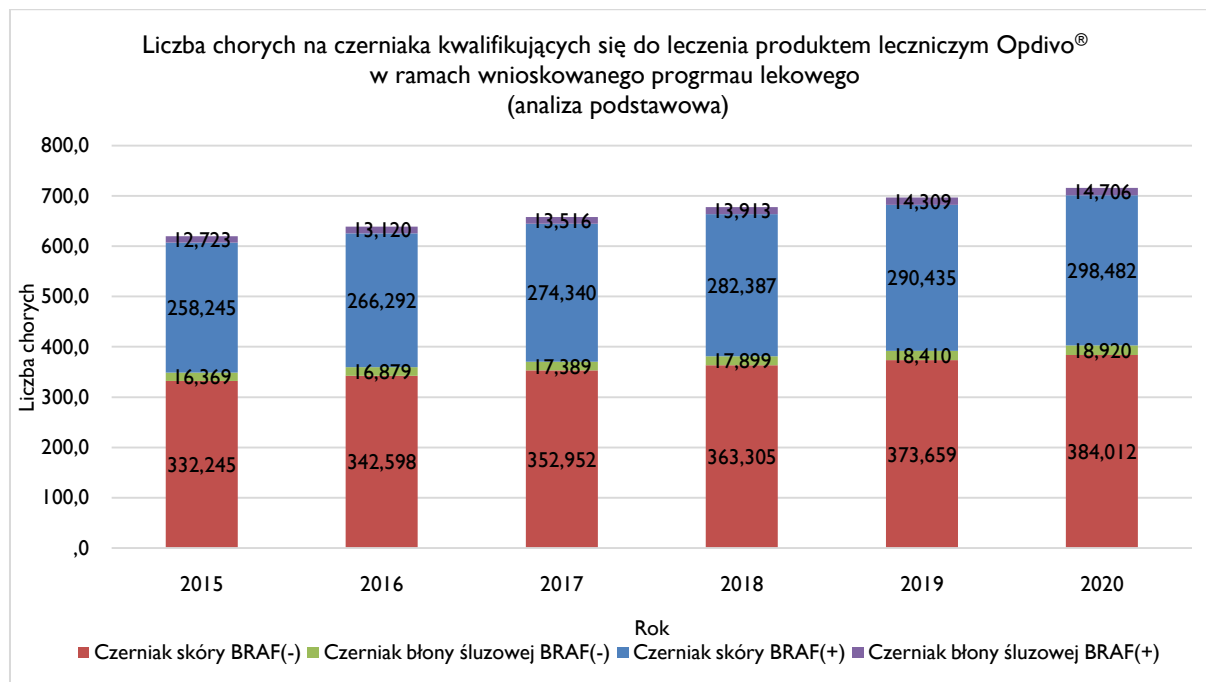
J: obliczone jako iloczyn $B \times C_{\text{BRAF}(+)} \times D \times E$; $C_{\text{BRAF}(+)} = 45\% \times 95\%$ (u 45% pacjentów stwierdza się obecność mutacji V600E lub V600K);

K: liczebność populacji BRAF(+) zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; obliczone jako suma I + J;

L: obliczone jako H + K.

W oparciu o polskie dane epidemiologiczne z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów, szacuje się, że kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla produktu Opdivo® w skali roku spełniłyby łącznie **620 – 716** pacjentów, z czego pacjentów BRAF(-) byłoby **349 – 403**, natomiast pacjentów z BRAF(+) byłoby **271 – 313**.

Wykres 3. Liczba chorych na czerniaka kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo® w ramach wnioskowanego programu lekowego; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów



3.2.2.2. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka, 1. linia leczenia

W dniach od 8 lipca 2015 r. do 31 lipca 2015 r. przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Szczegóły dotyczące metodologii badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 6.1 (str. 112.) Tabela 24 przedstawia zgromadzone w ramach badania ankietowego dane dotyczące liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego; poniższa tabela nie zawiera zatem liczby pacjentów leczonych niwolumabem lecz zawiera liczebność wszystkich pacjentów, którzy potencjalnie mogą być leczeni niwolumabem w ramach projektowego programu lekowego (w praktyce część tych pacjentów może otrzymywać inne leczenie, np. wemurafenib lub dakarbazynę).

Tabela 24. Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego; wyniki badania ankietowego

Ekspert	Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego		
	BRAF(-)	BRAF(+)	łącznie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2.2.3. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o dane NFZ przedstawiające liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka (leczenie wemurafenibem oraz ipilimumabem), 1. i 2. linia leczenia

Instytut Arcana Sp. z o.o. w marcu 2015 r. skierował zarówno do Centrali NFZ, jak i do każdego z Wojewódzkich oddziałów NFZ, prośbę o udostępnienie danych przedstawiających liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka (leczenie wemurafenibem oraz ipilimumabem) w latach 2013-2014. Dane udostępnione przez NFZ przedstawiono w załączniku (zobacz Tabela 84, str. 124.) Według danych NFZ do leczenia wemurafenibem włączonych zostało 190 pacjentów w 2013 roku oraz 411 w 2014 roku, natomiast do leczenia ipilimumabem włączonych zostało 94 pacjentów w 2014 roku. Program lekowy dotyczący podawania wemurafenibu został wprowadzony w marcu 2013 roku (zobacz Tabela 11, str. 23.), co oznacza, że dane z roku 2013 nie obejmują łącznej rocznej populacji chorych na czerniaka. W programie lekowym dotyczącym

podawania wemurafenibu jedynie u chorych z obecnością mutacji w genie BRAF(+) w 2014 roku kryteria włączenia do programu nie wymieniały linii liczenia [48,49,50,51,52,53,54], w związku z czym leczeni mogli być zarówno pacjenci nie leczeni wcześniej (wtedy leczenie wemurafenibem stanowiło 1. linię leczenia), jak i pacjenci leczeni uprzednio (wtedy leczenie wemurafenibem stanowiło kolejną już linię leczenia). Od 1 marca 2015 r. program lekowy dla wemurafenibu obejmuje wyłącznie I. linię leczenia chorych z czerniakiem skóry.

Program lekowy dotyczący podawania ipilimumabu został wprowadzony w marcu 2014 roku (zobacz Tabela 11, str. 23.), obejmując populację pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia [53]. W związku z brakiem danych pozwalających oszacować odsetki pacjentów leczonych w drugiej linii ipilimumabem i wemurafenibem nie jest możliwe oszacowanie ilu spośród 411 pacjentów leczonych wemurafenibem leczonych było w ramach 1. linii terapii. Powyższe pozwala stwierdzić, że liczebność wyznaczona w oparciu o dane dotyczące wemurafenibu (uwzględniające nie tylko 1. linię leczenia) jest najprawdopodobniej zawyżona w stosunku do populacji spełniającej kryteria włączenia do projektowego programu lekowego (1. linia leczenia). Tabela 25 przedstawia dane udostępnione przez NFZ wraz z obliczeniami pozwalającymi oszacować liczbę pacjentów w zależności od statusu obecności mutacji w genie BRAF.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że na podstawie danych NFZ nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Tabela 25. Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego; dane NFZ

	Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego		
	BRAF(-)	BRAF(+)	łącznie
Wemurafenib; bez rozróżnienia na linie leczenia	502 pacjentów (obliczone jako: $(1-45\%) \times 411 / 45\%$) ²	411 pacjentów (dane NFZ) ¹	913 pacjentów (obliczone jako: suma BRAF(-) i BRAF(+))
Ipilimumab: druga linia leczenia	52 pacjentów (obliczone jako: 55% z 94) ⁴	42 pacjentów (obliczone jako: 45% z 94) ³	94 pacjentów (dane NFZ) ¹

¹ dane udostępnione przez NFZ (zobacz Tabela 84, str. 124.);

² obliczone tak, aby liczba pacjentów z BRAF(+) stanowiła 45% [11] sumy liczb pacjentów z BRAF(-) i (BRAF(+);

³ obliczone jako 45% [11] spośród łącznej liczby leczonych ipilimumabem udostępnionej przez NFZ (Tabela 84, str. 124);

⁴ obliczone jako 55% [11] spośród łącznej liczby leczonych ipilimumabem udostępnionej przez NFZ (Tabela 84, str. 124).

3.2.2.4. Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z projektowym programem lekowym, 1. linia leczenia

Tabela 26 przedstawia zestawienie końcowe oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, w zależności od danych wyjściowych służących oszacowaniom.

W analizie podstawowej przyjęto oszacowanie bazujące na badaniu ankietowym (zobacz rozdział 3.2.2.2, str. 43.) Wybrane oszacowanie zostało przeprowadzone w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka, w związku z czym można uznać, że oszacowanie jest wiarygodne w świetle polskiej praktyki klinicznej.

Tabela 26. Zestawienie oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego

Wersja oszacowań	Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego			Wykorzystanie w analizie
	BRAF(+)	BRAF(-)	łącznie	
w oparciu o piśmiennictwo i dane Krajowego Rejestru Nowotworów	271 – 313	349 – 403	620 – 716	nie wykorzystano

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w oparciu o dane NFZ ³	411	502	913	nie wykorzystano

¹ szczegóły obliczeń zamieszczono w rozdziale 3.2.2.1, str. 40;

² szczegóły obliczeń zamieszczono w rozdziale 3.2.2.2, str. 43;

³ szczegóły obliczeń zamieszczono w rozdziale 3.2.2.3, str. 44.

3.2.3. Liczebność populacji, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®, 1. i 2. linia leczenia; wyniki modelowania

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie liczebności populacji, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® w ramach 1. i 2. linii leczenia; oszacowania uzyskano w drodze modelowania przeżycia pacjentów [55]. W modelu przyjęto, że po zakończeniu 2. linii leczenia, generalnie wyczerpany zostanie zakres możliwych schematów leczenia, a pacjent zostanie poddany opiece paliatywnej.

[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁰ wzrost na poziomie wzrostu zachorowalności na czerniaka w Polsce (zobacz Tabela 15, str. 33.)

¹ zobacz Tabela 26, str. 45;

² liczebność z 2015 roku powiększona o roczne wzrosty populacji;

³ liczebności wyznaczone w modelu z wykorzystaniem krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji [55]), liczbę pacjentów kwalifikujących się do 1. linii leczenia podzielono według udziałów poszczególnych schematów leczenia w 1. linii, następnie dla każdego schematu leczenia wyznaczono liczbę pacjentów, u których nastąpi progresji (tj. będą kwalifikować się do leczenia 2. linii); szczegóły obliczeń znajdują się w modelu (w związku z dużą liczbą obliczeń w niniejszym dokumencie nie zamieszczono szczegółowych wartości składających się na obliczenia; szczegóły obliczeń zamieszczono w arkuszach modelu: „BIA Result Details” oraz „BIA Result Details (2)”).

3.2.4. Liczebność populacji, w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany

Aktualnie niwolumab nie jest refundowany w leczeniu czerniaka w Polsce. W związku z tym, ze względu na wysokie koszty terapii obecnie nierefundowanej, pacjenci z czerniakiem stosują inne schematy terapeutyczne (finansowane ze środków publicznych) lub pozostają nieleczeni. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych produktem Opdivo®, w związku z czym liczebność populacji, w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany wynosi 0.

3.2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe

Tabela 28 przedstawia zestawienie oszacowań liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Opdivo® może być zastosowany (wskazania do stosowania zgodne z charakterystyką produktu leczniczego);
- docelowej, wskazanej we wnioskowanym programie lekowym (wskazania zgodne z kryteriami projektowego programu lekowego);
- w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany.

Tabela 28. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Linia leczenia	Liczebność populacji pacjentów, u których produkt leczniczy Opdivo® może być zastosowany ¹	Liczebność populacji pacjentów wskazanej we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® ² (projektowy program lekowy)	Liczebność populacji pacjentów, w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany ⁴
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ liczebność oszacowana w oparciu o piśmiennictwo; oszacowanie przeprowadzone w rozdziale 3.2.1, str. 31; wersje oszacowań przeprowadzono w oparciu o zakresy zmienności danych odnalezionych w piśmiennictwie (zakresy zmienności w formie tabelarycznej przedstawiono w rozdziale 6.6, str. 126);

² oszacowanie przeprowadzone w rozdziale 3.2.2, str. 40;

³ liczebność oszacowana w ramach badania ankietowego (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 6.1, str. 112);

⁴ informacje przekazane przez podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Opdivo®; zobacz rozdział 3.2.4, str. 46;

⁵ liczebności wyznaczone w modelu z wykorzystaniem krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji ([REDACTED] [55]).

W analizie wpływu na budżet przyjęto oszacowanie bazujące na badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka (1 055 pacjentów w skali roku; wartość dla 2015 r.)

Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach 2. linii wyznaczono w modelu z wykorzystaniem krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji ([REDACTED] [55]): 717 - 901 pacjentów (w latach 2016-2020).

3.3. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów

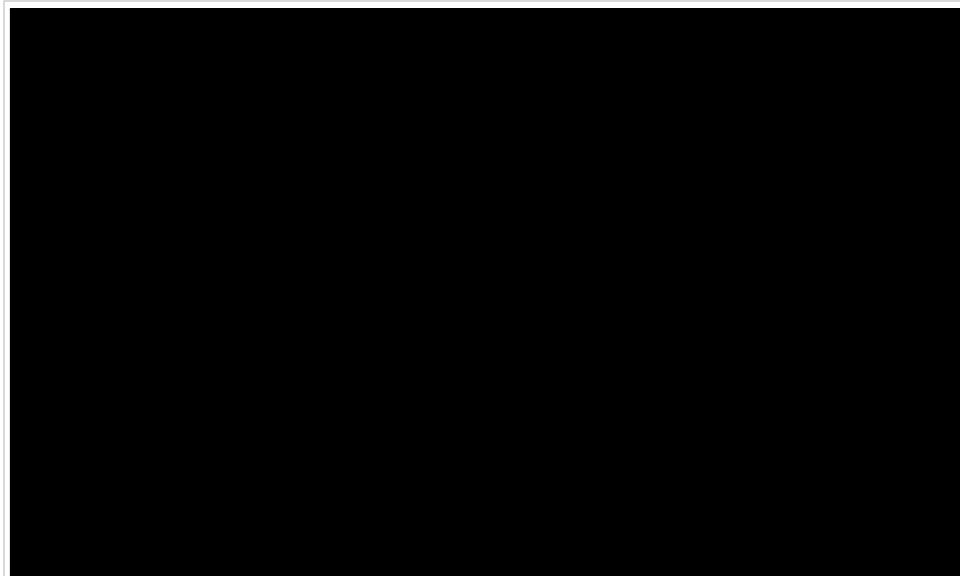
3.3.1. Udziały w scenariuszu istniejącym, 1. linia leczenia

Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym (Tabela 29) przyjęto w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 5 polskich ekspertów klinicznych. Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie danych dotyczących aktualnej oraz przyszłej (po wprowadzeniu projektowego programu lekowego) praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1, str. 112.)

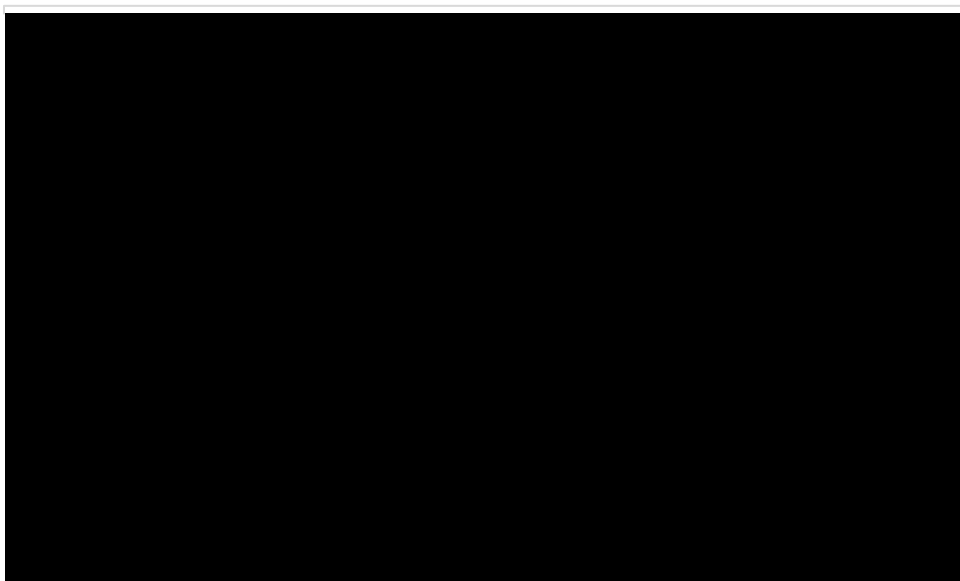
Tabela 29. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym; 1. linia leczenia

BRAF(-)		BRAF(+)	
Schemat leczenia	odsetek pacjentów leczonych danym schematem	Schemat leczenia	odsetek pacjentów leczonych danym schematem
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 5. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(+) w scenariuszu istniejącym



Wykres 6. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(-) w scenariuszu istniejącym



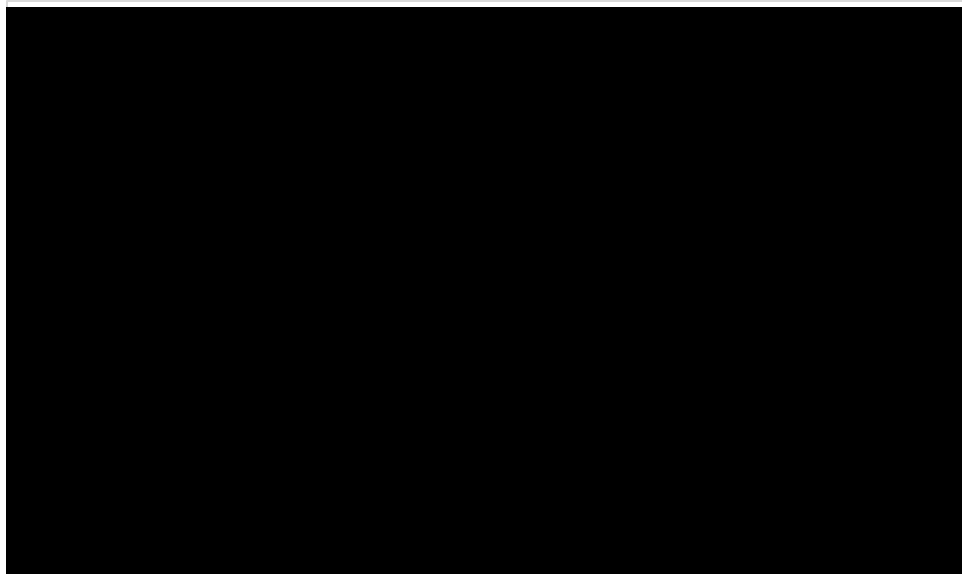
3.3.2. Udziały w scenariuszu istniejącym, 2. linia leczenia

Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w ramach 2. linii w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzone wśród 5 polskich ekspertów klinicznych (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1, str. 112.: Tabela 77, str. 115, str. Tabela 78, str. 116.)

3.3.3. Udziały w scenariuszu nowym

Prognozowane (po wprowadzeniu projektowego programu lekowego) udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów (Tabela 30) przyjęto w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 5 polskich ekspertów klinicznych (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1, str. 112.)

Wykres 8. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(-) w scenariuszu nowym



W analizie wpływu na budżet przyjęto, że prognozowane udziały wynikające z wprowadzenia projektowego programu lekowego zostaną osiągnięte w pierwszym roku obowiązywania projektowego programu lekowego (2016 rok). Wprowadzenie projektowego programu lekowego stanowić będzie bardzo istotny postęp w leczeniu pacjentów z BRAF(-), co powinno wpłynąć na szybkie osiągnięcie docelowego udziału niwolumabu. W populacji chorych z BRAF(+) niwolumab stanowić będzie istotną alternatywę w stosunku zarówno do dakarbazyny, jak i do wemurafenibu oraz dabrafenibu, w związku z czym należy oczekiwać, że docelowe udziały również zostaną osiągnięte względnie szybko.

3.3.4. Udziały w scenariuszu nowym, 2. linia leczenia

Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w ramach 2. linii w scenariuszu nowym przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzone wśród 5 polskich ekspertów klinicznych (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1, str. 112.: Tabela 78, str. 116., Tabela 79, str. 117.)

Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie danych dotyczących aktualnej oraz przyszłej (po wprowadzeniu projektowego programu lekowego) praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną w ramach 1. linii leczenia. W badaniu ankietowym nie uwzględniono wpływu stosowania niwolumabu na udziały w ramach 2. linii leczenia. W związku z powyższym w niniejszej analizie poczyniono pewne dodatkowe założenia odnośnie wpływu niwolumabu na udział w liczbie leczonych pacjentów w ramach 2. linii leczenia:

- niwolumab przejmie 90% udziałów ipilimumabu w ramach 2. linii leczenia; niwolumab cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa, przy lepszych wynikach w zakresie przeżycia [38], w związku z czym zasadne jest wdrożenie niwolumabu w miejsce ipilimumabu; w analizie wariantów skrajnych rozważano przejście 50% i 100% udziałów ipilimumabu;
- niwolumab przejmie 30% udziałów chemioterapii w ramach 2. linii leczenia; w związku z dobrym profilem bezpieczeństwa niwolumabu oraz dobrymi wynikami w zakresie skuteczności [38], u części pacjentów w miejsce chemioterapii wdrożony może być niwolumab; w analizie wariantów skrajnych rozważano przejście 0% i 50% udziałów chemioterapii.

3.4. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu (rozdział 3.4.1, str. 52.);
- koszty leków aktualnie stosowanych w ramach programów lekowych: dabrafenib, ipilimumab, wemurafenib (rozdział 3.4.2, str. 53.);
- koszty leków aktualnie stosowanych w ramach chemioterapii: dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel (rozdział 3.4.2, str. 53.);
- koszty podania leków (analiza ekonomiczna [55]);
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia (analiza ekonomiczna [55]);
- koszty leczenia działań niepożądanych (analiza ekonomiczna [55]).

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy programów lekowych, charakterystyki produktów leczniczych). Aby nie powielać obszernych fragmentów analizy ekonomicznej [55], w poniższych podrozdziałach przedstawiono jedynie koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach programów lekowych lub chemioterapii (wszystkie informacje o pozostałych kosztach oraz o zużyciu zasobów przedstawiono w analizie ekonomicznej [55]).

Koszty leków przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [33]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowany 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [58].

3.4.1. Koszt produktu leczniczego Opdivo®

Tabela 31 przedstawia wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację: urzędowej ceny bytu, ceny hurtowej, limitu refundacji, kwoty zwrotu RSS za opakowanie jednostkowe, rzeczywistej (uwzględniającej RSS) kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe.

Tabela 31. Wyznaczenie kwoty refundacji za produkt leczniczego Opdivo®

Prezentacja produktu leczniczego Opdivo®	Cena zbytu netto ¹	Urzędowa cena zbytu ²	Cena hurtowa ³	Limit refundacji ⁴	Kwota refundacji / mg	Poziom odpłatności		
Opdivo® 40MG (1VLX4ML)						bezpłatnie		
Opdivo® 100MG (1VLX10ML)								

¹ cena zbytu netto udostępniona przez Wnioskodawcę;

² cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług (VAT) [3];

³ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5%) [3];

⁴ w związku z faktem, że wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Opdivo®, limit finansowania ustalony zostanie na poziomie ceny hurtowej; uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej przedstawiono w rozdziale 3.1.2, str. 21.);

⁵ iloraz limitu refundacji oraz liczby miligramów niwolumabu w opakowaniu jednostkowym;

Dla opakowania jednostkowego zawierającego 400 mg niwolumabu wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE], limit refundacji bez RSS wynosi [REDAKTOWANE], natomiast limit refundacji z RSS wynosi [REDAKTOWANE].

Dla opakowania jednostkowego zawierającego 100 mg niwolumabu wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE], limit refundacji bez RSS wynosi [REDAKTOWANE], natomiast limit refundacji z RSS wynosi [REDAKTOWANE].

3.4.2. Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka

Tabela 32 przedstawia koszty jednostkowe (za 1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w Polsce.

Tabela 32. Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych lub chemioterapii

Substancja czynna/lek	Kategoria dostępności	Limit refundacji / 1 mg ¹	Poziom odpłatności
dakarbazylna	chemioterapia	0,159 zł	bezpłatnie
wemurafenib	program lekowy	0,700 zł	bezpłatnie
dabrafenib	program lekowy	3,8475 zł	bezpłatnie
ipilimumab	chemioterapia	387,306 zł	bezpłatnie
karboplatyna	chemioterapia	0,275 zł	bezpłatnie
paklitaksel	chemioterapia	1,0598 zł	bezpłatnie

Szczegóły oszacowań kosztu refundacji przedstawiono w analizie ekonomicznej [REDAKTOWANE] [55].

3.5. Aktualne roczne koszty leczenia chorych na czerniaka

Tabela 33 przedstawia oszacowanie aktualnych rocznych kosztów (z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia) leczenia chorych na czerniaka w Polsce.

Tabela 33. Oszacowanie aktualnych rocznych leczenia chorych na czerniaka w Polsce (perspektywa NFZ)

Substancja	Całkowita kwota refundacji za okres 06.2014-05.2015
Dabrafenib	0,00 zł ¹
Ipilimumab	56 692 991,77 zł ¹
Wemurafenib	45 227 559,81 zł ¹
Chemioterapia	Okolo 1 mln zł ²
Niwolumab	0 zł
Łącznie	103 mln zł

¹ na podstawie danych NFZ (zobacz rozdział 6.8, str. 129.)

² na podstawie oszacowań w niniejszej analizie (przyjęto dane z 2016 roku; zobacz Tabela 71, str. 93.)

Aktualne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych na czerniaka szacuje się na poziomie około 100 mln zł.

Oszacowane w niniejszej analizie koszty ipilimumabu w 2016 roku wyniosły 98 mln zł (zobacz Tabela 71, str. 93.; scenariusz istniejący). Wyższe koszty oszacowane w analizie mogą wynikać z faktu, że ipilimumab jest finansowany w ramach programu lekowego od 01.03.2014 r. [33] w związku z czym możliwe jest, że okres czasu objęty oszacowaniami opierającymi się na danych NFZ mógł nie obejmować momentu ustabilizowania się pozycji ipilimumabu w ramach powszechnej praktyki klinicznej. Możliwe jest też, że liczebność populacji oszacowanej w analizie jest zawyżona, na co wskazywać również mogą oszacowane w analizie koszty wemurafenibu oraz dabrafenibu w 2016 roku (78 mln zł w scenariuszu istniejącym; Tabela 71, str. 93.; wobec 57 mln zł według danych NFZ za okres 06.2014-05.2015). Wyższe koszty oszacowane w niniejszej analizie wynikać też mogą z warunków przeprowadzonego modelowania, które opierając się na wynikach badań klinicznych (w zakresie przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego), może różnić się od wyników praktyki klinicznej, nie obejmując szczegółowych kryteriów wyłączenia z aktualnych programów lekowych.

W rozdziale 3.2.4 (str. 46.) wskazano, że w świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych produktem Opdivo® (w ramach systemu refundacji), w związku z czym liczebność populacji, w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany wynosi 0. Zatem aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu wynoszą 0 zł.

3.6. Zestawienie parametrów wyjściowych do modelu

Zestawienie wszystkich parametrów wyjściowych do modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej [55] (aby nie powielać obszernych fragmentów analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono ponownie zestawienia).

Tabela 34 przedstawia zestawienie parametrów dotyczących analizy podstawowej, wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz czasu podawania niwolumabu. Szczegóły założeń przedstawiono w rozdziałach 3.1, 3.2, 3.3 oraz 3.4.

Tabela 34. Zestawienie parametrów dotyczących analizy podstawowej, wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz czasu podawania niwolumabu

Parametr analizy	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczebność populacji	1 056 ¹ (w latach 2016-2020: 1 089 – 1 219) ³	722 ² (w latach 2016-2020: 744 – 834) ³	1 247 ² (w latach 2016-2020: 1 286 – 1 440) ³
Przejmowanie udziałów chemioterapii przez niwolumab w 2. linii leczenia	30% pacjentów ⁴	10% pacjentów ⁶	50% pacjentów ⁶
Przejmowanie udziałów ipilimumabu przez niwolumab w 2. linii leczenia	90% pacjentów ⁵	50% pacjentów ⁶	100% pacjentów ⁶
Czas podawania	1. linia: do progresji ⁷ 2. linia: do 96 tygodnia lub wcześniejszej progresji ⁸	1. linia: do 96 tygodnia lub wcześniejszej progresji ⁹ 2. linia: do 96 tygodnia lub wcześniejszej progresji ⁸	1. linia: do progresji ⁷ 2. linia: do 96 tygodnia lub wcześniejszej progresji ⁸

¹ zobacz Tabela 27, str. 46;

² zobacz Tabela 28, str. 47;

³ roczny wzrost liczby pacjentów wyznaczony w oparciu o prognozowany wzrost liczby zachorowań na czerniaka (zobacz Tabela 27, str. 46.);

⁴ przewiduje się (założenie własne w oparciu o przesłanki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa), że w związku z dobrym profilem bezpieczeństwa niwolumabu oraz dobrymi wynikami w zakresie skuteczności [38], u części pacjentów w miejsce chemioterapii wdrożony może być niwolumab;

- ⁵ przewiduje się (założenie własne w oparciu o przesłanki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa), że wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach projektowego programu lekowego znacząco zmniejszy liczbę pacjentów stosujących obecnie ipilimumab w 2. linii (około 90%), ze względu na dostęp do terapii o wyższej skuteczności i lepszej tolerancji;
- ⁶ własne założenia dotyczące przejmowania udziałów, przyjęte w celu oszacowania możliwego zakresu zmienności kosztów inkrementalnych;
- ⁷ na podstawie programu lekowego [32];
- ⁸ na podstawie czasu podawania w badaniu CA209-003 włączonego do analizy klinicznej w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w 2. linii leczenia [38];
- ⁹ założenie: czas podawania jak w 2. linii leczenia.

3.7. Wyniki analizy wpływu na budżet

3.7.1. Liczba pacjentów

3.7.1.1. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie w ramach 1. linii

Poniższa tabela przedstawia liczbę pacjentów leczonych w ramach 1. linii z podziałem na status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy.

Tabela 35. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 1. linii z podziałem status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy

Schemat leczenia	2016	2017	2018	2019	2020
1. linia BRAF(+) scenariusz istniejący					
Chemioterapia	110	117	122	125	129
Wemurafenib	165	224	264	295	322
Dabrafenib	124	168	198	222	242
Niwolumab	0	0	0	0	0
1. linia BRAF(+) scenariusz nowy					
Chemioterapia	38	41	42	44	45
Wemurafenib	106	144	170	190	208
Dabrafenib	80	108	127	143	156
Niwolumab	0	0	0	0	0
1. linia BRAF(-) scenariusz istniejący					
Chemioterapia	512	546	567	585	602
Niwolumab	0	0	0	0	0
1. linia BRAF(-) scenariusz nowy					
Chemioterapia	144	154	160	165	170
Niwolumab	0	0	0	0	0
łącznie					
Niwolumab	0	0	0	0	0
Niwolumab	0	0	0	0	0
Niwolumab	0	0	0	0	0
Niwolumab	0	0	0	0	0

3.7.1.2. Liczba pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie w ramach 2. linii

Poniższa tabela przedstawia liczbę pacjentów leczonych w ramach 2. linii z podziałem na status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy.

Tabela 36. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 2. linii z podziałem status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy

Schemat leczenia	2016	2017	2018	2019	2020
2. linia BRAF(+) scenariusz istniejący					
Ipilimumab	96	113	123	130	134
Chemioterapia	77	89	97	102	105
Niwolumab	0	0	0	0	0
2. linia BRAF(+) scenariusz nowy					
Ipilimumab	7	8	9	10	10
Chemioterapia	82	101	111	119	122
Niwolumab	0	0	0	0	0
2. linia BRAF(-) scenariusz istniejący					
Ipilimumab	232	247	255	263	271
Chemioterapia	94	100	103	107	110
Niwolumab	0	0	0	0	0
2. linia BRAF(-) scenariusz nowy					
Ipilimumab	9	10	11	11	12
Chemioterapia	128	155	171	182	187
Niwolumab	0	0	0	0	0
łącznie					
Niwolumab	0	0	0	0	0
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

3.7.2. Inkrementalne wyniki zdrowotne

3.7.2.1. Wyniki zdrowotne - analiza podstawowa

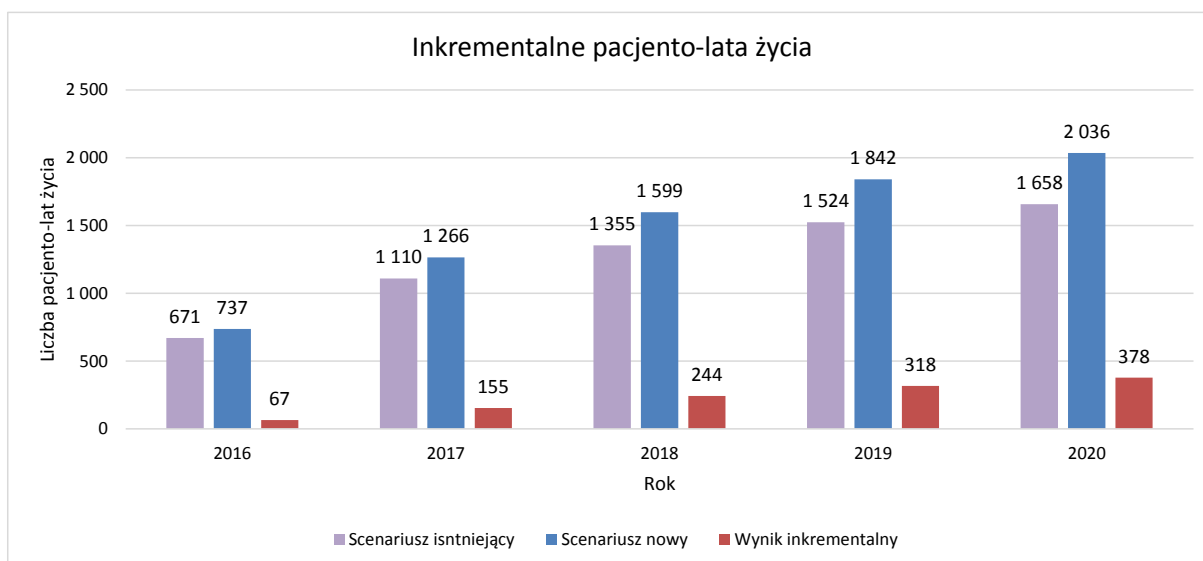
Wyższa skuteczność terapii niwolumabem wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji (Tabela 37, str. 59. oraz Tabela 38, str. 59.)

Inkrementalna liczba pacjento-lat życia³ wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 67 pacjento-lat, 155 pacjento-lat, 244 pacjento-lat, 318 pacjento-lat oraz 378 pacjento-lat. Większa liczba pacjento-lat życia wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego przy zastosowaniu niwolumabu.

Inkrementalna liczba pacjento-lat życia bez progresji wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 80 pacjento-lat, 208 pacjento-lat, 317 pacjento-lat, 396 pacjento-lat oraz 455 pacjento-lat. Większa liczba pacjento-lat życia bez progresji wynika z wydłużenia czasu do progresji przy zastosowaniu niwolumabu.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) wyniki zdrowotne wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 9. Inkrementalne pacjento-lata życia; analiza podstawowa



³ inkrementalna liczba pacjento-lat życia jest dodatkową liczbą lat życia uzyskaną dzięki wprowadzeniu projektowego programu lekowego dla niwolumabu.

Pacjento-lata życia wyrażają liczbę lat życia pacjentów, w ten sposób, że np. 10 pacjento-lat życia oznacza, że jeden pacjent przeżył 10 lat albo pięciu pacjentów przeżyło po 2 lata każdy. W ramach modelowania przeżycia szacowane jest oczekiwane przeżycie, przy czym pacjenci umierają stopniowo (wszyscy pacjenci nie umierają w jednej i tej samej chwili); jeśli oczekiwane jest przeżycie 6 miesięcy w skali roku, to 10 pacjentów przeżyje średnio 60 miesięcy (liczba pacjento-lat życia wynosi wtedy 5, obliczone jako iloraz 60 pacjento-miesięcy życia oraz 12 miesięcy/rok).

Tabela 37. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym (1. i 2. linia leczenia); analiza podstawowa

Kategoria wyniku zdrowotnego	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	6 687	8 932	10 224	11 193	11 973	7 651	11 430	14 024	15 941	17 428
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	8 050	13 325	16 261	18 288	19 901	8 848	15 186	19 184	22 103	24 437
Liczba pacjento-lat życia w PFS	557	744	852	933	998	638	952	1 169	1 328	1 452
Liczba pacjento-lat życia	671	1 110	1 355	1 524	1 658	737	1 266	1 599	1 842	2 036

Tabela 38. Inkrementalne wyniki zdrowotne (1. i 2. linia leczenia); analiza podstawowa

Kategoria wyniku zdrowotnego	Inkrementalny wynik zdrowotny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	965	2 498	3 800	4 747	5 455
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	798	1 861	2 922	3 814	4 537
Liczba pacjento-lat życia w PFS	80	208	317	396	455
Liczba pacjento-lat życia	67	155	244	318	378

3.7.2.2. Wyniki zdrowotne - wariant minimalny

W wariantcie minimalnym wyższa skuteczność terapii niwolumabem wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji (Tabela 39, str. 61. oraz Tabela 40, str. 61.) Inkrementalna liczba pacjento-lat życia wyniesie w kolejnych latach horyzontu: od 46 pacjento-lat w 1. roku do 201 pacjento-lat w 5. roku. Większa liczba pacjento-lat życia wynika z wydłużenia czasu do zgonu przy zastosowaniu niwolumabu.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) wyniki zdrowotne wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 10. Inkrementalne pacjento-lata życia; wariant minimalny

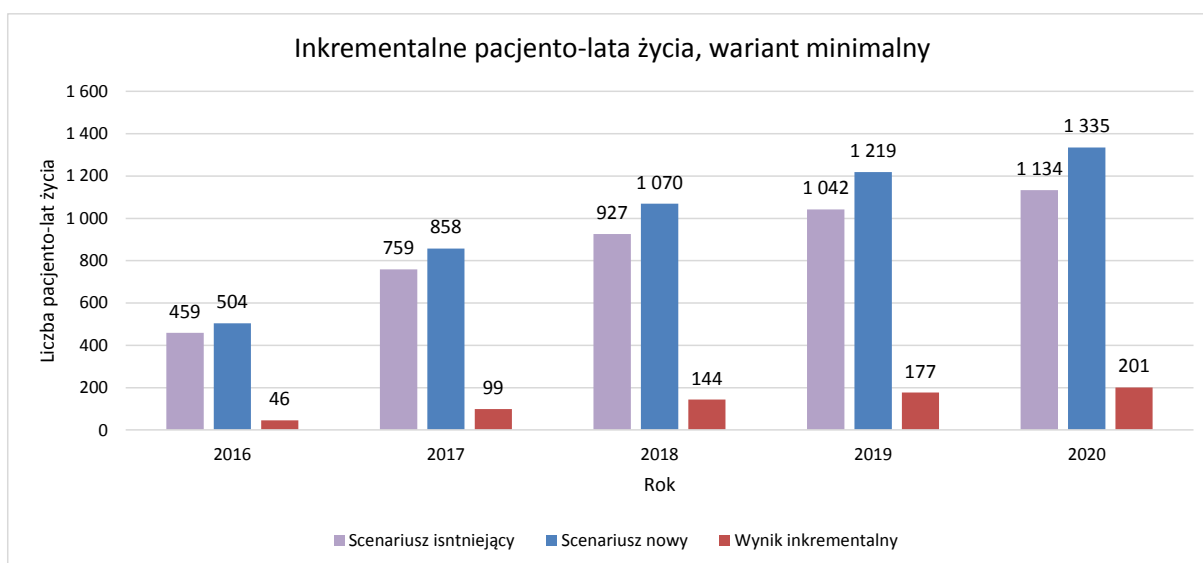


Tabela 39. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym (1. i 2. linia leczenia); wariant minimalny

Kategoria wyniku zdrowotnego	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	4 572	6 107	6 990	7 653	8 186	5 200	7 623	9 247	10 478	11 457
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	5 504	9 111	11 118	12 504	13 606	6 052	10 296	12 841	14 628	16 023
Liczba pacjento-lat życia w PFS	381	509	583	638	682	433	635	771	873	955
Liczba pacjento-lat życia	459	759	927	1 042	1 134	504	858	1 070	1 219	1 335

Tabela 40. Inkrementalne wyniki zdrowotne (1. i 2. linia leczenia); wariant minimalny

Kategoria wyniku zdrowotnego	Inkrementalny wynik zdrowotny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	628	1 515	2 257	2 825	3 271
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	548	1 185	1 723	2 124	2 416
Liczba pacjento-lat życia w PFS	52	126	188	235	273
Liczba pacjento-lat życia	46	99	144	177	201

3.7.2.3. Wyniki zdrowotne - wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym wyższa skuteczność terapii niwolumabem wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji (Tabela 41, str. 63. oraz Tabela 42, str. 63). Inkrementalna liczba pacjento-lat życia wyniesie w kolejnych latach horyzontu: od 77 pacjento-lat w 1. roku do 531 pacjento-lat w 5. roku. Większa liczba pacjento-lat życia wynika z wydłużenia czasu do zgonu przy zastosowaniu niwolumabu.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) wyniki zdrowotne wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 11. Inkrementalne pacjento-lata życia; wariant maksymalny

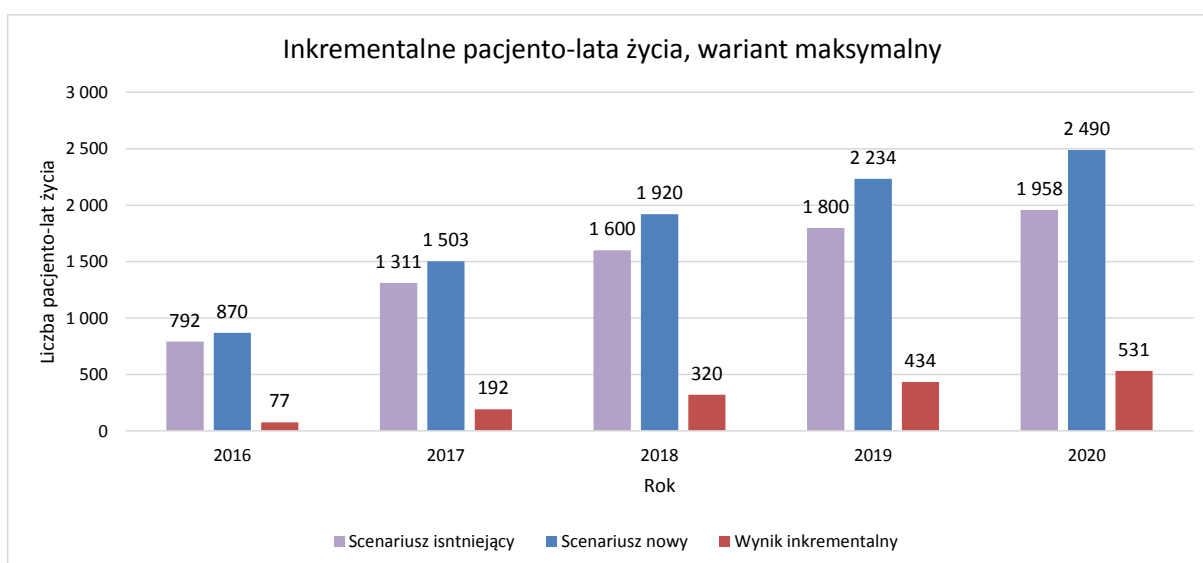


Tabela 41. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym (1. i 2. linia leczenia); wariant maksymalny

Kategoria wyniku zdrowotnego	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	7 896	10 548	12 073	13 218	14 139	9 082	13 770	17 043	19 421	21 236
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	9 506	15 736	19 203	21 596	23 500	10 436	18 041	23 043	26 809	29 874
Liczba pacjento-lat życia w PFS	658	879	1 006	1 101	1 178	757	1 148	1 420	1 618	1 770
Liczba pacjento-lat życia	792	1 311	1 600	1 800	1 958	870	1 503	1 920	2 234	2 490

Tabela 42. Inkrementalne wyniki zdrowotne; wariant maksymalny

Kategoria wyniku zdrowotnego	Inkrementalny wynik zdrowotny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	1 185	3 222	4 970	6 203	7 098
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	930	2 305	3 840	5 213	6 374
Liczba pacjento-lat życia w PFS	99	269	414	517	591
Liczba pacjento-lat życia	77	192	320	434	531

3.7.3. Wyniki wpływu na budżet; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

3.7.3.1. Wyniki analizy wpływu na budżet - analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

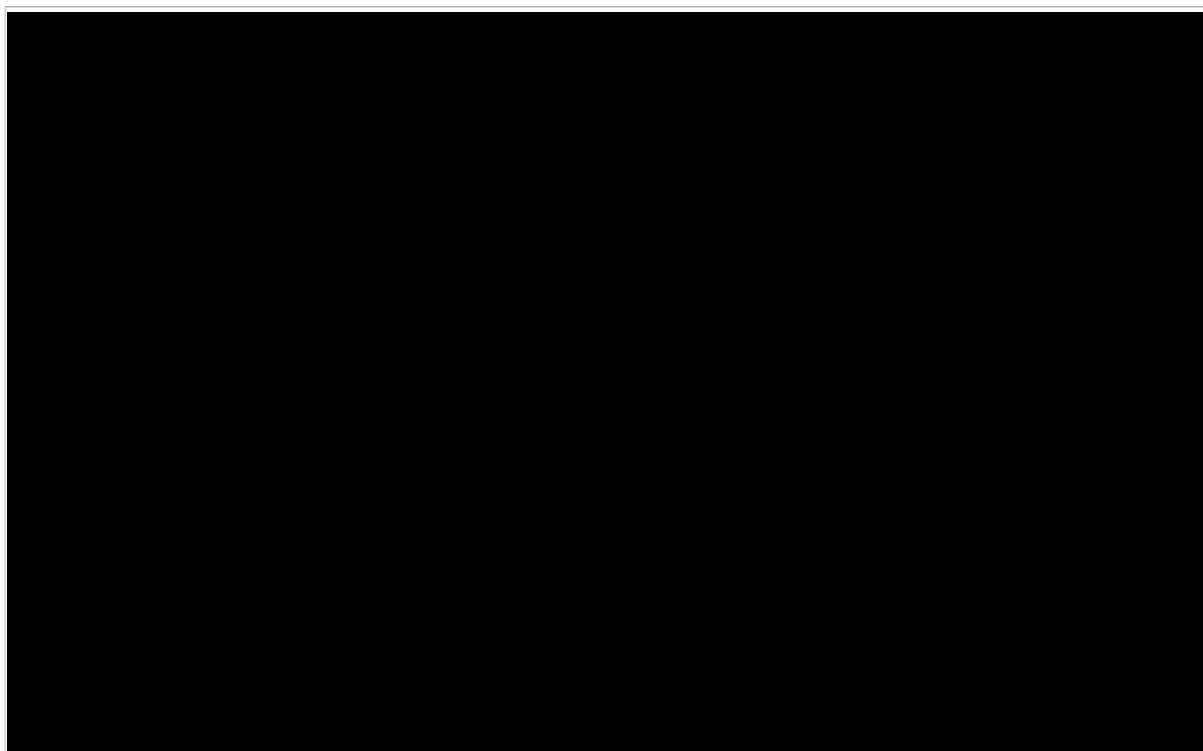
Łączne roczne koszty w scenariuszu istniejącym (Tabela 43, str. 66.) oszacowano na 171 mln zł w 1. roku, 219 mln zł w 2. roku, 253 mln zł w 3. roku, 279 mln zł w 4. roku oraz 302 mln zł w 5. roku horyzontu czasowego analizy. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 167 mln zł do 293 mln zł).

W wariantcie z RSS łączne roczne koszty w scenariuszu nowym (Tabela 43, str. 66.) oszacowano na [REDACTED]. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od [REDACTED]).

Przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) wyniosły [REDACTED] (Tabela 44, str. 66.)

Rosnące (w porównaniu rok do roku) koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 12. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF



Wykres 13. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

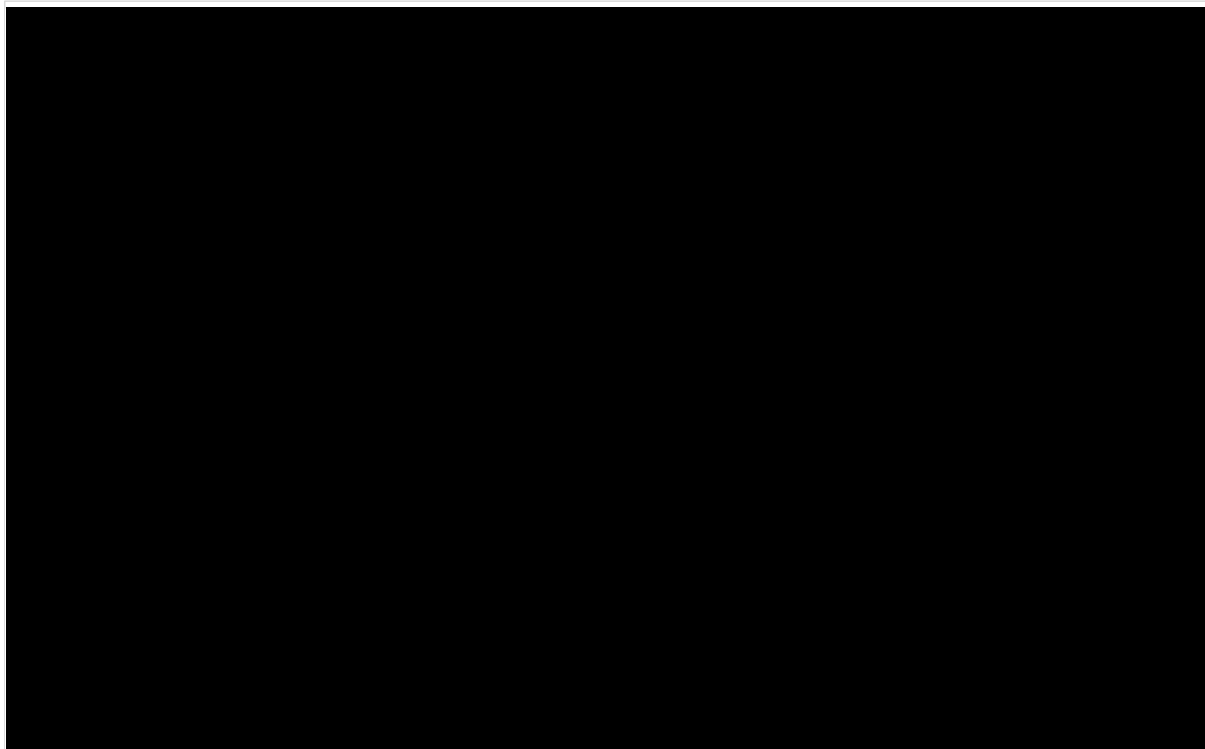


Tabela 43. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	166 503 912 zł	213 260 625 zł	245 419 810 zł	271 205 204 zł	292 664 240 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	290 480 zł	987 334 zł	1 504 624 zł	1 908 315 zł	2 243 800 zł	179 557 zł	529 942 zł	812 879 zł	1 112 237 zł	1 409 711 zł
Podanie leków	2 104 541 zł	2 469 315 zł	2 674 892 zł	2 833 598 zł	2 959 715 zł	1 718 429 zł	2 532 528 zł	3 039 457 zł	3 410 411 zł	3 704 443 zł
Działanie niepożądane	60 005 zł	62 837 zł	65 058 zł	67 113 zł	69 009 zł	29 703 zł	33 600 zł	35 975 zł	37 805 zł	38 924 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 970 901 zł	2 668 508 zł	3 107 333 zł	3 446 748 zł	3 726 501 zł	2 831 329 zł	4 310 043 zł	5 346 245 zł	6 115 610 zł	6 719 218 zł
Koszty roczne całkowite	170 929 839 zł	219 448 619 zł	252 771 719 zł	279 460 977 zł	301 663 265 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 44. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	-110 923 zł	-457 392 zł	-691 745 zł	-796 078 zł	-834 089 zł
Podanie leków	-386 112 zł	63 214 zł	364 565 zł	576 813 zł	744 727 zł
Działanie niepożądane	-30 303 zł	-29 237 zł	-29 083 zł	-29 307 zł	-30 085 zł
Diagnostyka, monitorowania	860 428 zł	1 641 535 zł	2 238 911 zł	2 668 862 zł	2 992 717 zł
Koszty roczne całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 45. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	166 503 912 zł	213 260 625 zł	245 419 810 zł	271 205 204 zł	292 664 240 zł	179 290 595 zł	283 550 058 zł	352 815 548 zł	404 669 950 zł	447 781 219 zł
Opieka paliatywna	290 480 zł	987 334 zł	1 504 624 zł	1 908 315 zł	2 243 800 zł	179 557 zł	529 942 zł	812 879 zł	1 112 237 zł	1 409 711 zł
Podanie leków	2 104 541 zł	2 469 315 zł	2 674 892 zł	2 833 598 zł	2 959 715 zł	1 718 429 zł	2 532 528 zł	3 039 457 zł	3 410 411 zł	3 704 443 zł
Działanie niepożądane	60 005 zł	62 837 zł	65 058 zł	67 113 zł	69 009 zł	29 703 zł	33 600 zł	35 975 zł	37 805 zł	38 924 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 970 901 zł	2 668 508 zł	3 107 333 zł	3 446 748 zł	3 726 501 zł	2 831 329 zł	4 310 043 zł	5 346 245 zł	6 115 610 zł	6 719 218 zł
Koszty roczne całkowite	170 929 839 zł	219 448 619 zł	252 771 719 zł	279 460 977 zł	301 663 265 zł	184 049 613 zł	290 956 171 zł	362 050 104 zł	415 346 013 zł	459 653 514 zł

Tabela 46. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

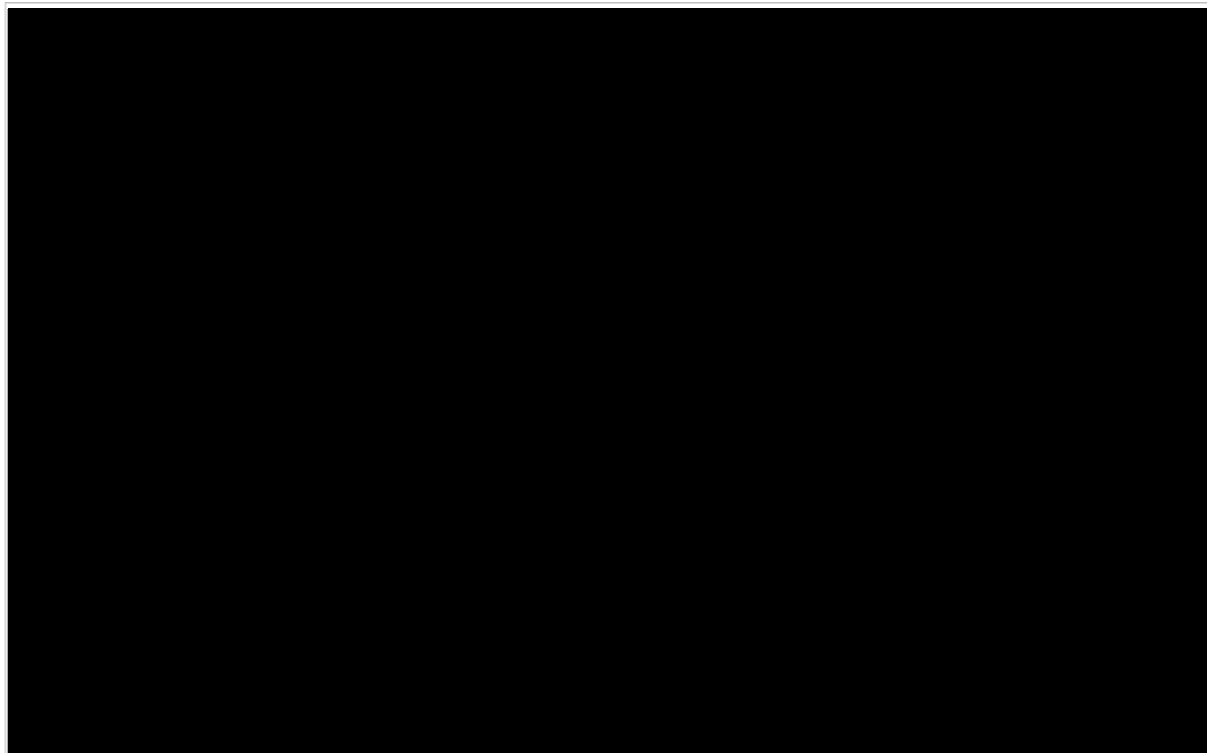
Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	12 786 683 zł	70 289 433 zł	107 395 738 zł	133 464 746 zł	155 116 979 zł
Opieka paliatywna	-110 923 zł	-457 392 zł	-691 745 zł	-796 078 zł	-834 089 zł
Podanie leków	-386 112 zł	63 214 zł	364 565 zł	576 813 zł	744 727 zł
Działanie niepożądane	-30 303 zł	-29 237 zł	-29 083 zł	-29 307 zł	-30 085 zł
Diagnostyka, monitorowania	860 428 zł	1 641 535 zł	2 238 911 zł	2 668 862 zł	2 992 717 zł
Koszty roczne całkowite	13 119 773 zł	71 507 552 zł	109 278 385 zł	135 885 036 zł	157 990 249 zł

3.7.3.2. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

W wariantcie minimalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) w wariantcie minimalnym wyniosą [REDACTED] [REDACTED] (Tabela 48, str. 70.) Mniejsze koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia mniejszego przejmowania udziałów chemioterapii (10%) oraz ipilimumabu (50%) przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia oraz przyjęcia 96. tygodniowego czasu podawania niwolumabu w 1. i 2. linii leczenia (w oparciu o czas podawania w badaniu klinicznym dla 2. linii leczenia). W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą od 7 mln zł w 1. roku i wzrosną do 24 mln zł w 5. roku.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 14. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF



Wykres 15. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

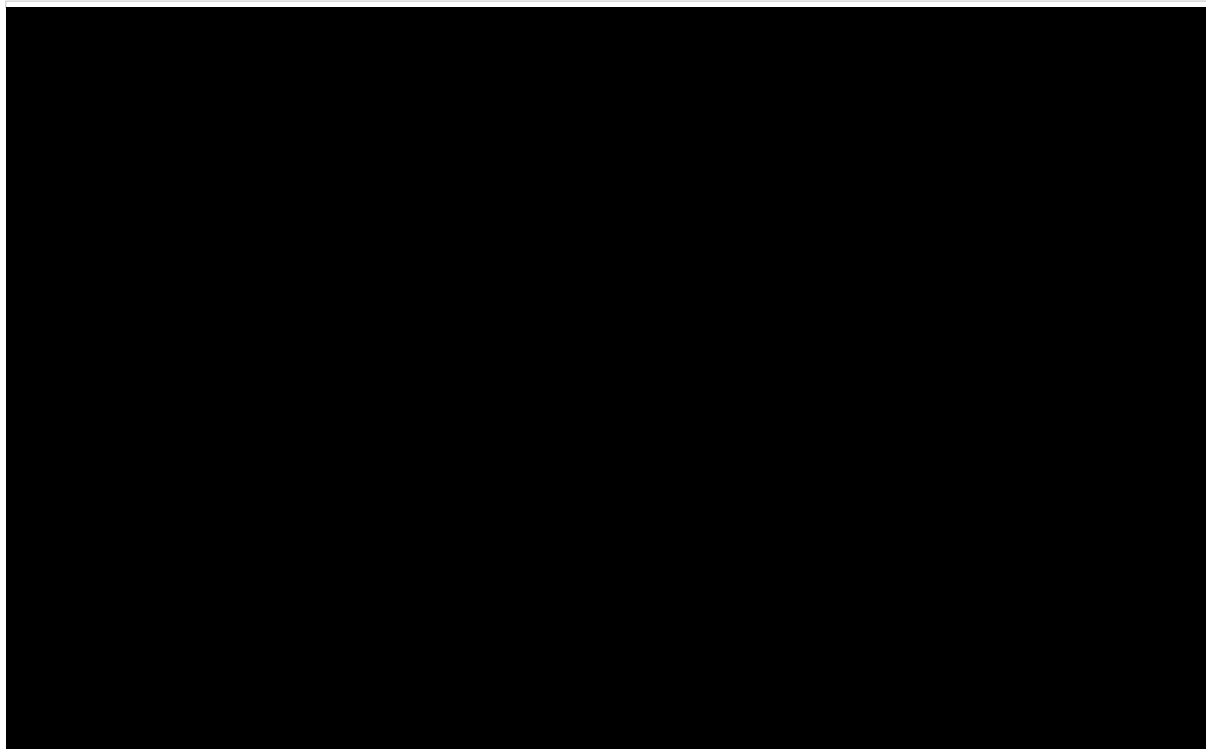


Tabela 47. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	113 840 743 zł	145 808 874 zł	167 796 499 zł	185 426 285 zł	200 098 088 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	198 605 zł	675 052 zł	1 028 730 zł	1 304 738 zł	1 534 113 zł	105 815 zł	299 145 zł	437 222 zł	562 310 zł	677 504 zł
Podanie leków	1 438 900 zł	1 688 300 zł	1 828 856 zł	1 937 365 zł	2 023 593 zł	1 215 860 zł	1 714 255 zł	1 867 870 zł	1 979 809 zł	2 063 855 zł
Działanie niepożądane	41 026 zł	42 962 zł	44 481 zł	45 886 zł	47 182 zł	23 412 zł	26 757 zł	28 764 zł	30 293 zł	31 194 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 347 529 zł	1 824 491 zł	2 124 521 zł	2 356 583 zł	2 547 854 zł	1 891 923 zł	2 758 875 zł	3 041 557 zł	3 255 934 zł	3 432 240 zł
Koszty roczne całkowite	116 866 803 zł	150 039 681 zł	172 823 088 zł	191 070 857 zł	206 250 831 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 48. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	-92 790 zł	-375 907 zł	-591 508 zł	-742 428 zł	-856 609 zł
Podanie leków	-223 040 zł	25 954 zł	39 013 zł	42 444 zł	40 262 zł
Działanie niepożądane	-17 615 zł	-16 206 zł	-15 717 zł	-15 592 zł	-15 988 zł
Diagnostyka, monitorowania	544 394 zł	934 384 zł	917 036 zł	899 350 zł	884 386 zł
Koszty roczne całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 49. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	113 840 743 zł	145 808 874 zł	167 796 499 zł	185 426 285 zł	200 098 088 zł	120 451 060 zł	179 691 968 zł	197 952 882 zł	212 172 444 zł	224 467 900 zł
Opieka paliatywna	198 605 zł	675 052 zł	1 028 730 zł	1 304 738 zł	1 534 113 zł	105 815 zł	299 145 zł	437 222 zł	562 310 zł	677 504 zł
Podanie leków	1 438 900 zł	1 688 300 zł	1 828 856 zł	1 937 365 zł	2 023 593 zł	1 215 860 zł	1 714 255 zł	1 867 870 zł	1 979 809 zł	2 063 855 zł
Działanie niepożądane	41 026 zł	42 962 zł	44 481 zł	45 886 zł	47 182 zł	23 412 zł	26 757 zł	28 764 zł	30 293 zł	31 194 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 347 529 zł	1 824 491 zł	2 124 521 zł	2 356 583 zł	2 547 854 zł	1 891 923 zł	2 758 875 zł	3 041 557 zł	3 255 934 zł	3 432 240 zł
Koszty roczne całkowite	116 866 803 zł	150 039 681 zł	172 823 088 zł	191 070 857 zł	206 250 831 zł	123 688 071 zł	184 491 000 zł	203 328 295 zł	218 000 790 zł	230 672 694 zł

Tabela 50. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

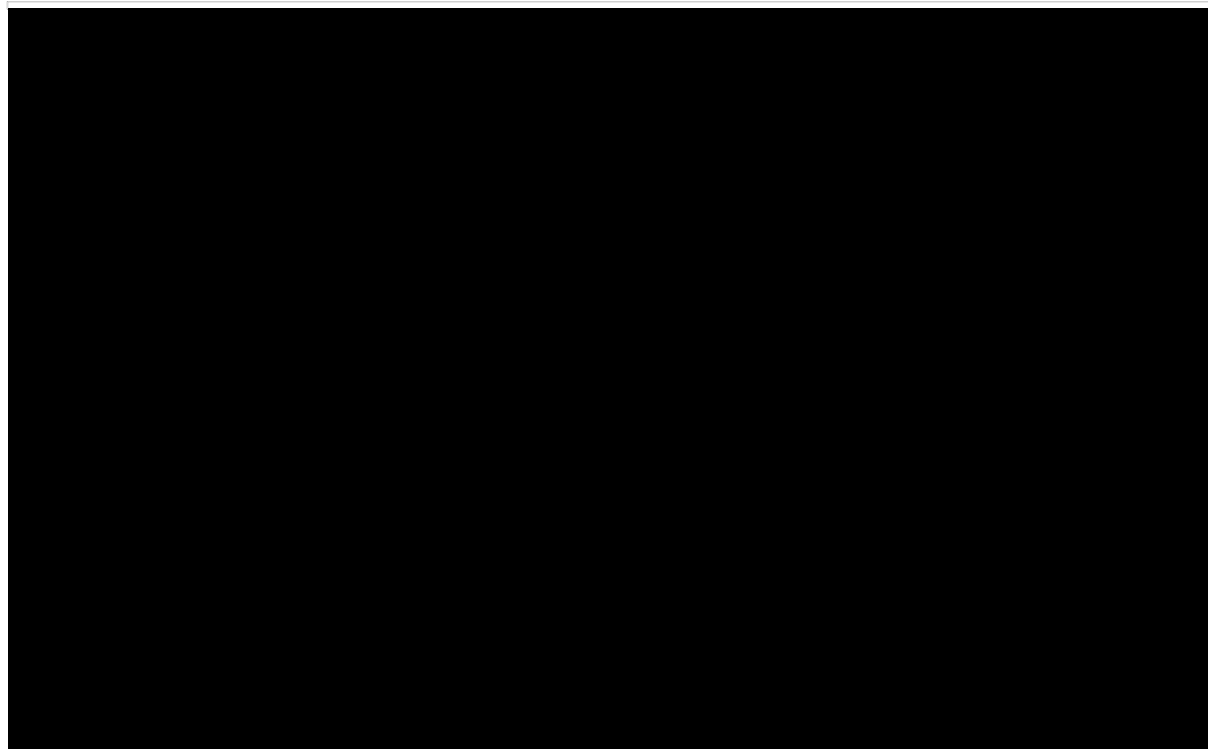
Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	6 610 317 zł	33 883 094 zł	30 156 383 zł	26 746 159 zł	24 369 812 zł
Opieka paliatywna	-92 790 zł	-375 907 zł	-591 508 zł	-742 428 zł	-856 609 zł
Podanie leków	-223 040 zł	25 954 zł	39 013 zł	42 444 zł	40 262 zł
Działanie niepożądane	-17 615 zł	-16 206 zł	-15 717 zł	-15 592 zł	-15 988 zł
Diagnostyka, monitorowania	544 394 zł	934 384 zł	917 036 zł	899 350 zł	884 386 zł
Koszty roczne całkowite	6 821 268 zł	34 451 319 zł	30 505 207 zł	26 929 933 zł	24 421 863 zł

3.7.3.3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

W wariantcie maksymalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) w wariantcie maksymalnym wyniosą [REDACTED] (Tabela 52, str. 74.) Większe koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia większego przejmowania udziałów chemioterapii oraz ipilimumabu przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia. Wariant maksymalny jest bardzo mało prawdopodobny, ze względu na fakt, że większe odbieranie udziałów chemioterapii (odbieranie przez niwolumab 50% pacjentów leczonych chemioterapią w ramach 2. linii) i ipilimumabu (odbieranie przez niwolumab 100% pacjentów leczonych ipilimumabem w ramach 2. linii) jest mało prawdopodobne z perspektywy praktyki klinicznej (stan zaawansowania choroby u znacznej części pacjentów potencjalnie otrzymujących chemioterapię w ramach 2. linii nie pozwoli na zastosowanie niwolumabu). W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wzrosną od 23 mln zł w 1. roku do 214 mln zł w 5. roku.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 16. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF



Wykres 17. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

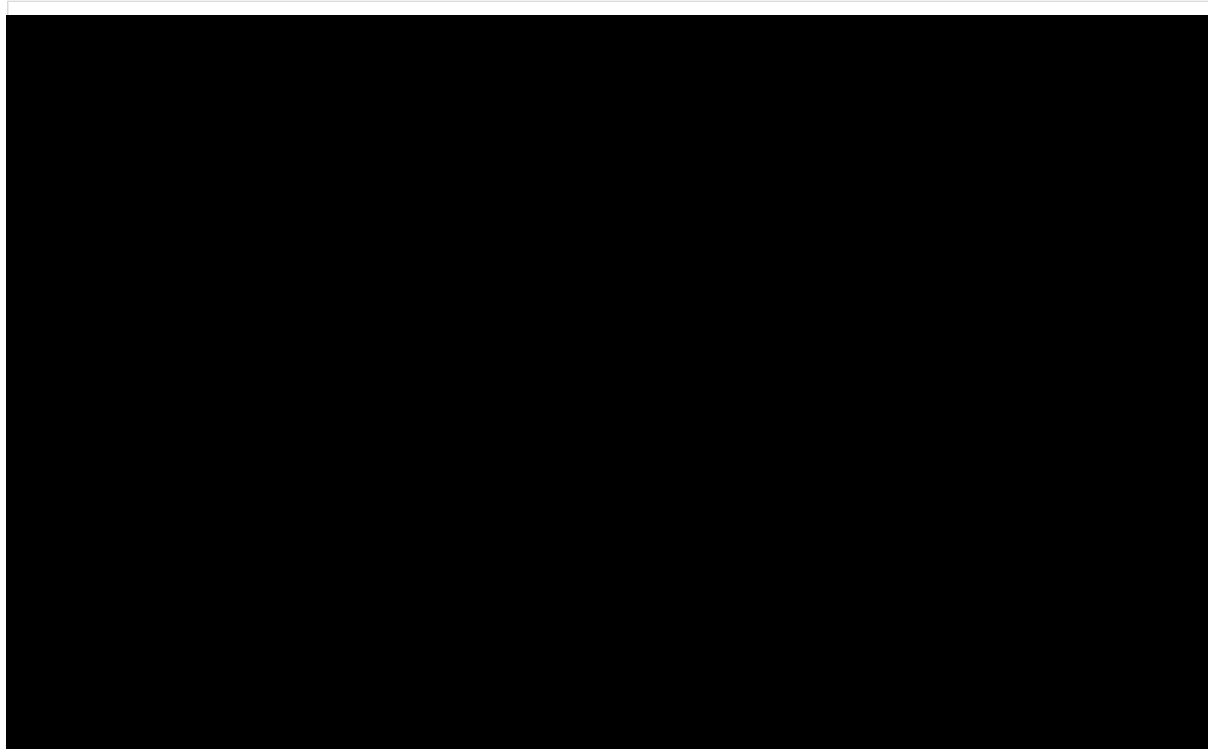


Tabela 51. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	196 619 676 zł	251 833 333 zł	289 809 189 zł	320 258 418 zł	345 598 775 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	343 019 zł	1 165 914 zł	1 776 768 zł	2 253 474 zł	2 649 639 zł	240 666 zł	741 517 zł	1 174 339 zł	1 655 312 zł	2 142 969 zł
Podanie leków	2 485 192 zł	2 915 943 zł	3 158 703 zł	3 346 114 zł	3 495 043 zł	1 977 090 zł	2 962 526 zł	3 571 735 zł	4 009 212 zł	4 357 079 zł
Działanie niepożądane	70 859 zł	74 202 zł	76 825 zł	79 251 zł	81 490 zł	29 714 zł	33 141 zł	35 284 zł	36 966 zł	38 051 zł
Diagnostyka, monitorowania	2 327 380 zł	3 151 164 zł	3 669 360 zł	4 070 165 zł	4 400 518 zł	3 393 825 zł	5 246 310 zł	6 561 850 zł	7 521 816 zł	8 260 965 zł
Koszty roczne całkowite	201 846 126 zł	259 140 556 zł	298 490 846 zł	330 007 422 zł	356 225 465 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 52. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	-102 353 zł	-424 397 zł	-602 429 zł	-598 162 zł	-506 670 zł
Podanie leków	-508 102 zł	46 584 zł	413 031 zł	663 098 zł	862 036 zł
Działanie niepożądane	-41 145 zł	-41 062 zł	-41 542 zł	-42 286 zł	-43 439 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 066 445 zł	2 095 146 zł	2 892 489 zł	3 451 651 zł	3 860 447 zł
Koszty roczne całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 53. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla nivolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	196 619 676 zł	251 833 333 zł	289 809 189 zł	320 258 418 zł	345 598 775 zł	219 517 992 zł	352 855 293 zł	439 496 972 zł	502 893 732 zł	555 120 672 zł
Opieka paliatywna	343 019 zł	1 165 914 zł	1 776 768 zł	2 253 474 zł	2 649 639 zł	240 666 zł	741 517 zł	1 174 339 zł	1 655 312 zł	2 142 969 zł
Podanie leków	2 485 192 zł	2 915 943 zł	3 158 703 zł	3 346 114 zł	3 495 043 zł	1 977 090 zł	2 962 526 zł	3 571 735 zł	4 009 212 zł	4 357 079 zł
Działanie niepożądane	70 859 zł	74 202 zł	76 825 zł	79 251 zł	81 490 zł	29 714 zł	33 141 zł	35 284 zł	36 966 zł	38 051 zł
Diagnostyka, monitorowania	2 327 380 zł	3 151 164 zł	3 669 360 zł	4 070 165 zł	4 400 518 zł	3 393 825 zł	5 246 310 zł	6 561 850 zł	7 521 816 zł	8 260 965 zł
Koszty roczne całkowite	201 846 126 zł	259 140 556 zł	298 490 846 zł	330 007 422 zł	356 225 465 zł	225 159 287 zł	361 838 787 zł	450 840 179 zł	516 117 038 zł	569 919 736 zł

Tabela 54. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla nivolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	22 898 316 zł	101 021 960 zł	149 687 783 zł	182 635 314 zł	209 521 896 zł
Opieka paliatywna	-102 353 zł	-424 397 zł	-602 429 zł	-598 162 zł	-506 670 zł
Podanie leków	-508 102 zł	46 584 zł	413 031 zł	663 098 zł	862 036 zł
Działanie niepożądane	-41 145 zł	-41 062 zł	-41 542 zł	-42 286 zł	-43 439 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 066 445 zł	2 095 146 zł	2 892 489 zł	3 451 651 zł	3 860 447 zł
Koszty roczne całkowite	23 313 160 zł	102 698 231 zł	152 349 333 zł	186 109 615 zł	213 694 271 zł

3.7.4. Wyniki wpływu na budżet; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

3.7.4.1. Wyniki analizy wpływu na budżet - analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

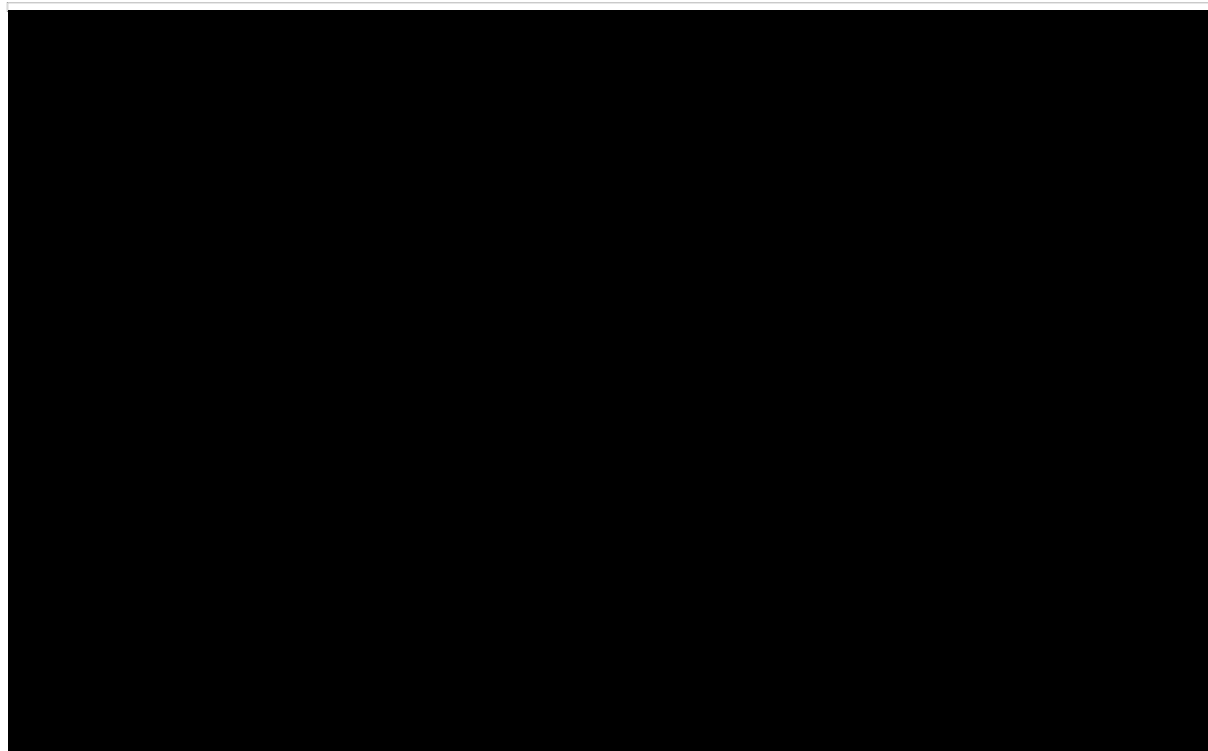
Łączne roczne koszty w scenariuszu istniejącym (Tabela 55, str. 78.) oszacowano na 171 mln zł w 1. roku, 219 mln zł w 2. roku, 253 mln zł w 3. roku, 279 mln zł w 4. roku oraz 302 mln zł w 5. roku horyzontu czasowego analizy. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 167 mln zł do 293 mln zł).

W wariantcie z RSS łączne roczne koszty w scenariuszu nowym (Tabela 57, str. 79.) oszacowano na [REDACTED]. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od [REDACTED]).

Przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) wyniosą [REDACTED] (Tabela 56, str. 78.)

Rosnące (w porównaniu rok do roku) koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 18. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu



Wykres 19. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

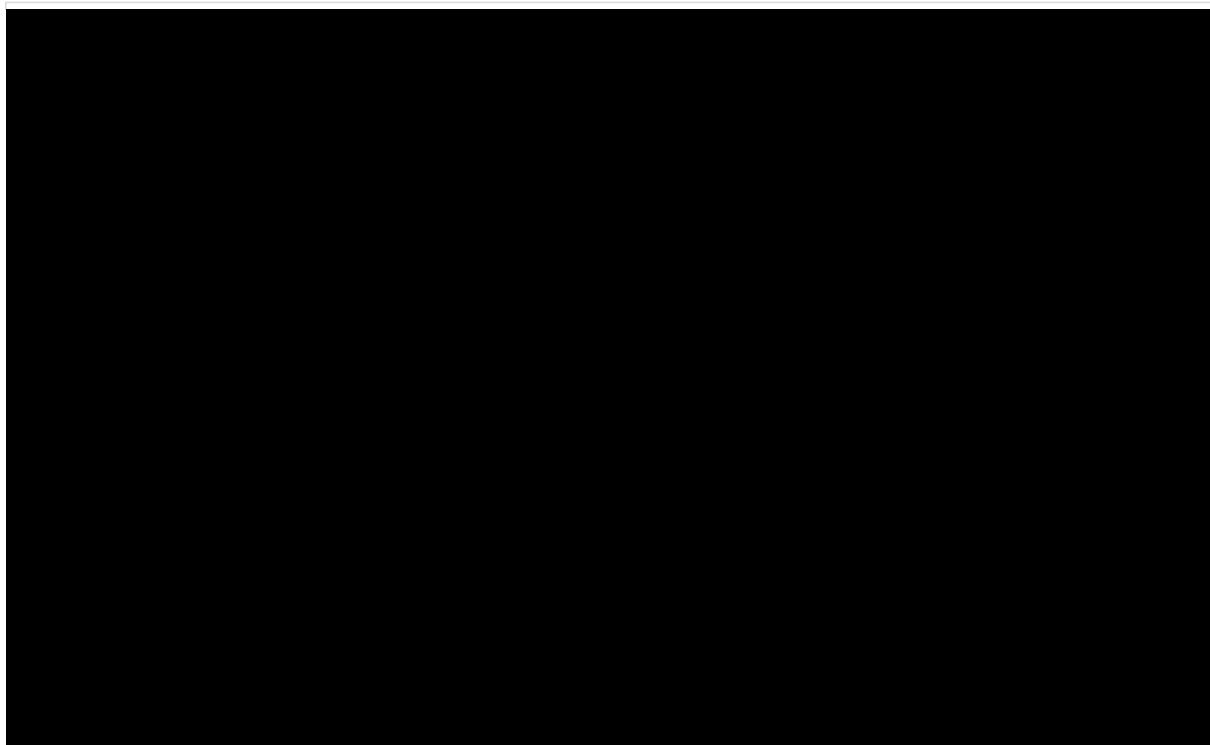


Tabela 55. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	166 503 912 zł	213 260 625 zł	245 419 810 zł	271 205 204 zł	292 664 240 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	290 480 zł	987 334 zł	1 504 624 zł	1 908 315 zł	2 243 800 zł	179 557 zł	529 942 zł	812 879 zł	1 112 237 zł	1 409 711 zł
Podanie leków	2 104 541 zł	2 469 315 zł	2 674 892 zł	2 833 598 zł	2 959 715 zł	1 718 429 zł	2 532 528 zł	3 039 457 zł	3 410 411 zł	3 704 443 zł
Działanie niepożądane	60 005 zł	62 837 zł	65 058 zł	67 113 zł	69 009 zł	29 703 zł	33 600 zł	35 975 zł	37 805 zł	38 924 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 970 901 zł	2 668 508 zł	3 107 333 zł	3 446 748 zł	3 726 501 zł	2 955 543 zł	4 510 675 zł	5 602 740 zł	6 413 042 zł	7 048 630 zł
Koszty roczne całkowite	170 929 839 zł	219 448 619 zł	252 771 719 zł	279 460 977 zł	301 663 265 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 56. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	-110 923 zł	-457 392 zł	-691 745 zł	-796 078 zł	-834 089 zł
Podanie leków	-386 112 zł	63 214 zł	364 565 zł	576 813 zł	744 727 zł
Działanie niepożądane	-30 303 zł	-29 237 zł	-29 083 zł	-29 307 zł	-30 085 zł
Diagnostyka, monitorowania	984 642 zł	1 842 167 zł	2 495 407 zł	2 966 294 zł	3 322 129 zł
Koszty roczne całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 57. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	166 503 912 zł	213 260 625 zł	245 419 810 zł	271 205 204 zł	292 664 240 zł	179 290 595 zł	283 550 058 zł	352 815 548 zł	404 669 950 zł	447 781 219 zł
Opieka paliatywna	290 480 zł	987 334 zł	1 504 624 zł	1 908 315 zł	2 243 800 zł	179 557 zł	529 942 zł	812 879 zł	1 112 237 zł	1 409 711 zł
Podanie leków	2 104 541 zł	2 469 315 zł	2 674 892 zł	2 833 598 zł	2 959 715 zł	1 718 429 zł	2 532 528 zł	3 039 457 zł	3 410 411 zł	3 704 443 zł
Działanie niepożądane	60 005 zł	62 837 zł	65 058 zł	67 113 zł	69 009 zł	29 703 zł	33 600 zł	35 975 zł	37 805 zł	38 924 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 970 901 zł	2 668 508 zł	3 107 333 zł	3 446 748 zł	3 726 501 zł	2 955 543 zł	4 510 675 zł	5 602 740 zł	6 413 042 zł	7 048 630 zł
Koszty roczne całkowite	170 929 839 zł	219 448 619 zł	252 771 719 zł	279 460 977 zł	301 663 265 zł	184 173 826 zł	291 156 802 zł	362 306 600 zł	415 643 445 zł	459 982 926 zł

Tabela 58. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

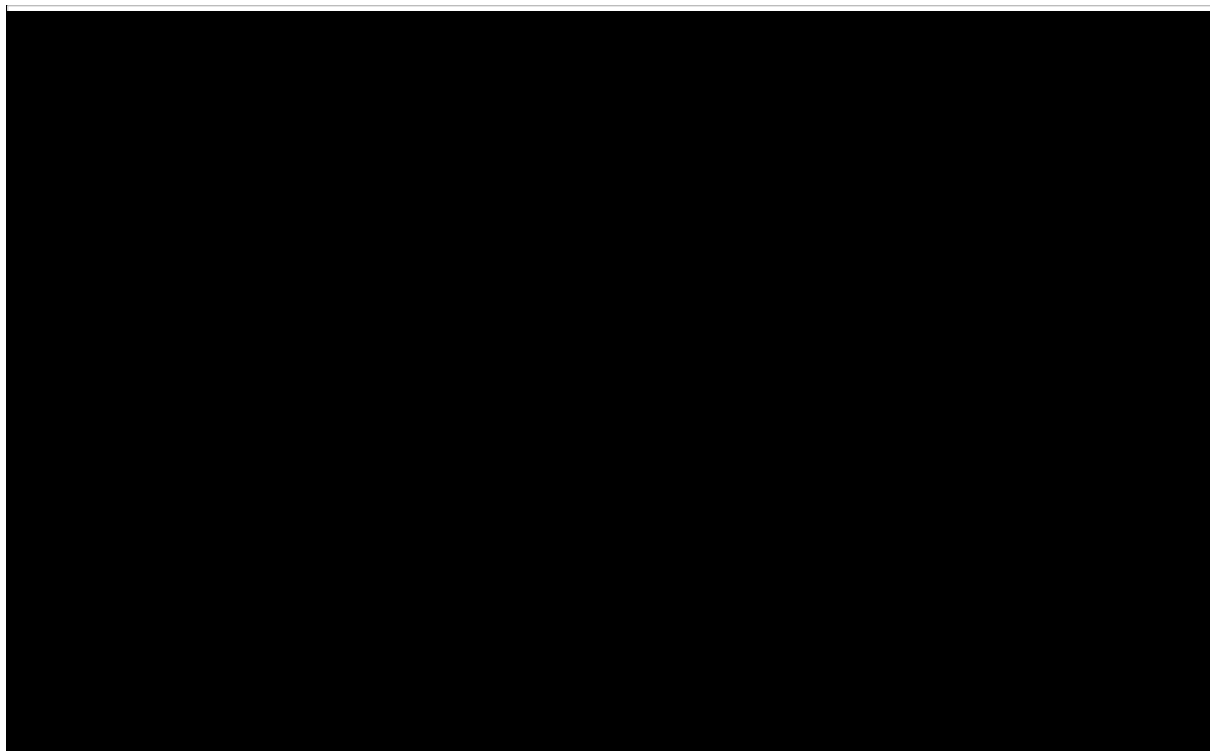
Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	12 786 683 zł	70 289 433 zł	107 395 738 zł	133 464 746 zł	155 116 979 zł
Opieka paliatywna	-110 923 zł	-457 392 zł	-691 745 zł	-796 078 zł	-834 089 zł
Podanie leków	-386 112 zł	63 214 zł	364 565 zł	576 813 zł	744 727 zł
Działanie niepożądane	-30 303 zł	-29 237 zł	-29 083 zł	-29 307 zł	-30 085 zł
Diagnostyka, monitorowania	984 642 zł	1 842 167 zł	2 495 407 zł	2 966 294 zł	3 322 129 zł
Koszty roczne całkowite	13 243 987 zł	71 708 184 zł	109 534 881 zł	136 182 468 zł	158 319 661 zł

3.7.4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

W wariantcie minimalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) w wariantcie minimalnym wyniosą [REDACTED] (Tabela 60, str. 82.) Mniejsze koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia mniejszego przejmowania udziałów chemioterapii (10%) oraz ipilimumabu (50%) przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia oraz przyjęcia 96. tygodniowego czasu podawania niwolumabu w 1. i 2. linii leczenia (w oparciu o czas podawania w badaniu klinicznym dla 2. linii leczenia). W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą od 7 mln zł w 1. roku i wzrosną do 25 mln zł w 5. roku.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 20. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu



Wykres 21. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

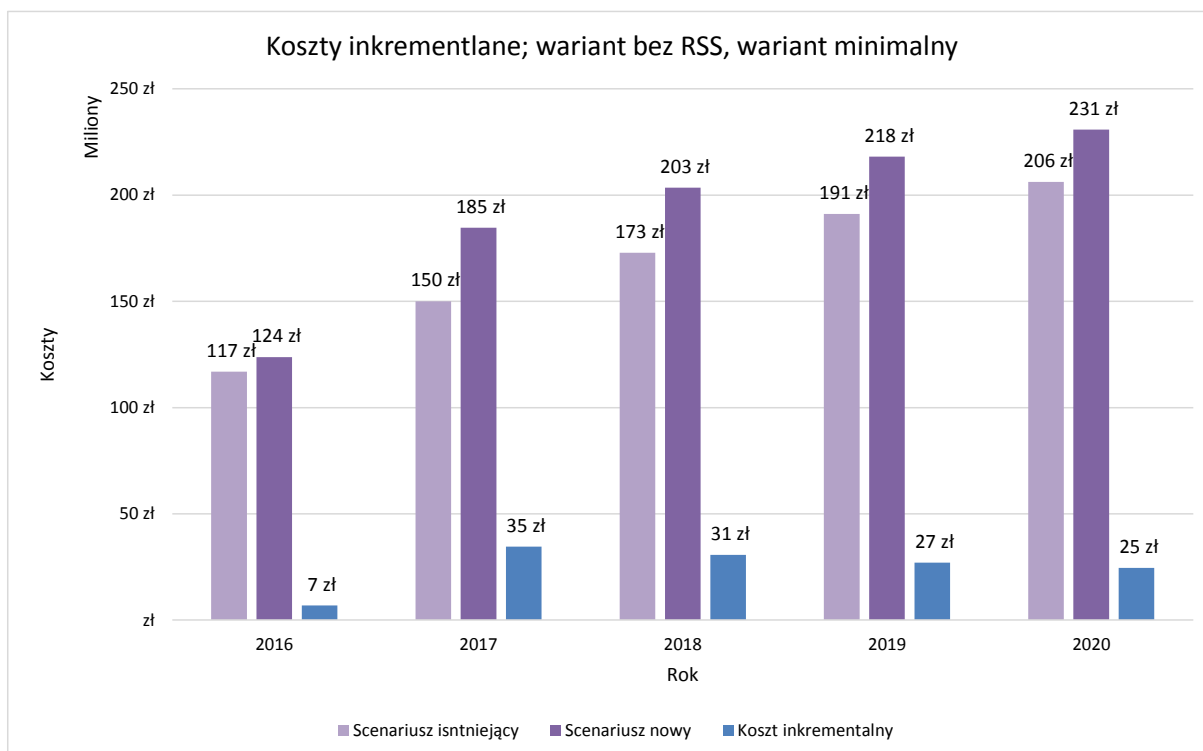


Tabela 59. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	113 840 743 zł	145 808 874 zł	167 796 499 zł	185 426 285 zł	200 098 088 zł	████████	████████	████████	████████	████████
Opieka paliatywna	198 605 zł	675 052 zł	1 028 730 zł	1 304 738 zł	1 534 113 zł	105 815 zł	299 145 zł	437 222 zł	562 310 zł	677 504 zł
Podanie leków	1 438 900 zł	1 688 300 zł	1 828 856 zł	1 937 365 zł	2 023 593 zł	1 215 860 zł	1 714 255 zł	1 867 870 zł	1 979 809 zł	2 063 855 zł
Działanie niepożądane	41 026 zł	42 962 zł	44 481 zł	45 886 zł	47 182 zł	23 412 zł	26 757 zł	28 764 zł	30 293 zł	31 194 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 347 529 zł	1 824 491 zł	2 124 521 zł	2 356 583 zł	2 547 854 zł	1 970 826 zł	2 877 927 zł	3 166 210 zł	3 384 757 zł	3 564 936 zł
Koszty roczne całkowite	116 866 803 zł	150 039 681 zł	172 823 088 zł	191 070 857 zł	206 250 831 zł	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 60. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	████████	████████	████████	████████	████████
Opieka paliatywna	-92 790 zł	-375 907 zł	-591 508 zł	-742 428 zł	-856 609 zł
Podanie leków	-223 040 zł	25 954 zł	39 013 zł	42 444 zł	40 262 zł
Działanie niepożądane	-17 615 zł	-16 206 zł	-15 717 zł	-15 592 zł	-15 988 zł
Diagnostyka, monitorowania	623 297 zł	1 053 435 zł	1 041 689 zł	1 028 174 zł	1 017 082 zł
Koszty roczne całkowite	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 61. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	113 840 743 zł	145 808 874 zł	167 796 499 zł	185 426 285 zł	200 098 088 zł	120 451 060 zł	179 691 968 zł	197 952 882 zł	212 172 444 zł	224 467 900 zł
Opieka paliatywna	198 605 zł	675 052 zł	1 028 730 zł	1 304 738 zł	1 534 113 zł	105 815 zł	299 145 zł	437 222 zł	562 310 zł	677 504 zł
Podanie leków	1 438 900 zł	1 688 300 zł	1 828 856 zł	1 937 365 zł	2 023 593 zł	1 215 860 zł	1 714 255 zł	1 867 870 zł	1 979 809 zł	2 063 855 zł
Działanie niepożądane	41 026 zł	42 962 zł	44 481 zł	45 886 zł	47 182 zł	23 412 zł	26 757 zł	28 764 zł	30 293 zł	31 194 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 347 529 zł	1 824 491 zł	2 124 521 zł	2 356 583 zł	2 547 854 zł	1 970 826 zł	2 877 927 zł	3 166 210 zł	3 384 757 zł	3 564 936 zł
Koszty roczne całkowite	116 866 803 zł	150 039 681 zł	172 823 088 zł	191 070 857 zł	206 250 831 zł	123 766 973 zł	184 610 052 zł	203 452 947 zł	218 129 613 zł	230 805 389 zł

Tabela 62. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

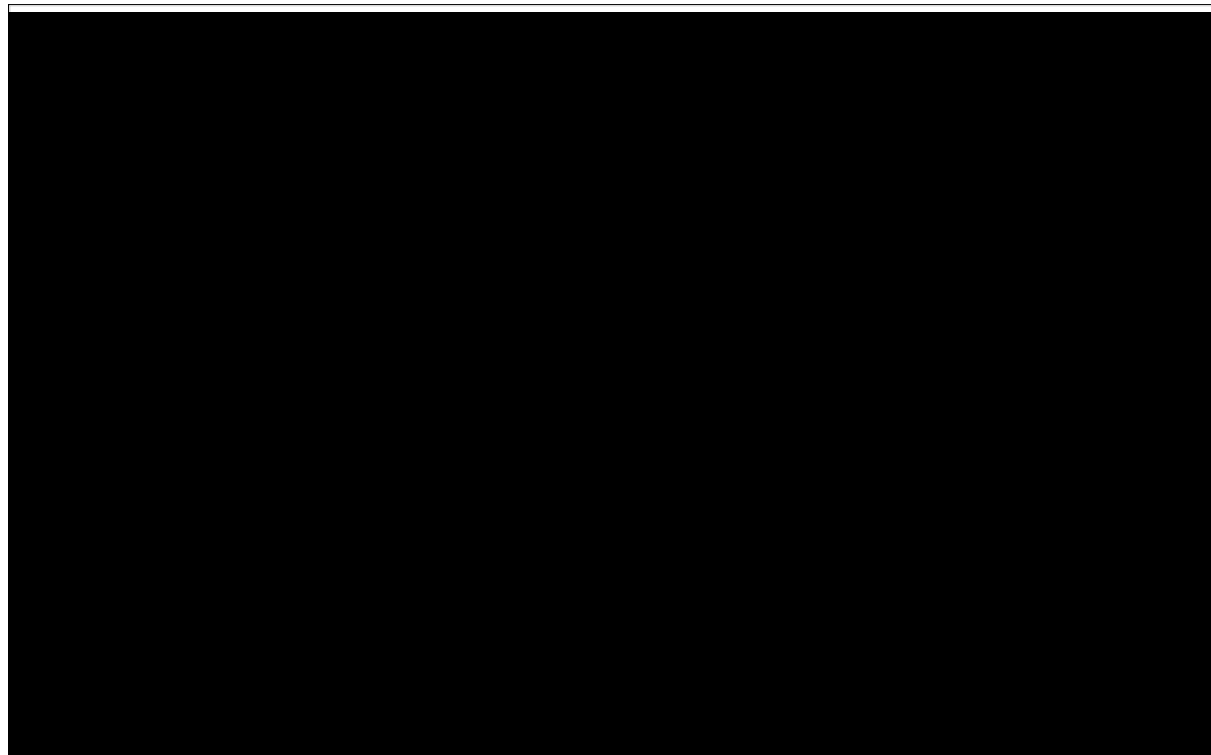
Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	6 610 317 zł	33 883 094 zł	30 156 383 zł	26 746 159 zł	24 369 812 zł
Opieka paliatywna	-92 790 zł	-375 907 zł	-591 508 zł	-742 428 zł	-856 609 zł
Podanie leków	-223 040 zł	25 954 zł	39 013 zł	42 444 zł	40 262 zł
Działanie niepożądane	-17 615 zł	-16 206 zł	-15 717 zł	-15 592 zł	-15 988 zł
Diagnostyka, monitorowania	623 297 zł	1 053 435 zł	1 041 689 zł	1 028 174 zł	1 017 082 zł
Koszty roczne całkowite	6 900 170 zł	34 570 371 zł	30 629 860 zł	27 058 756 zł	24 554 559 zł

3.7.4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

W wariantcie maksymalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) w wariantcie maksymalnym wyniosą [REDACTED] (Tabela 64, str. 86.) Większe koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia większego przejmowania udziałów chemioterapii oraz ipilimumabu przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia. Wariant maksymalny jest bardzo mało prawdopodobny, ze względu na fakt, że większe odbieranie udziałów chemioterapii (odbieranie przez niwolumab 50% pacjentów leczonych chemioterapią w ramach 2. linii) i ipilimumabu (odbieranie przez niwolumab 100% pacjentów leczonych ipilimumabem w ramach 2. linii) jest mało prawdopodobne z perspektywy praktyki klinicznej (stan zaawansowania choroby u znacznej części pacjentów potencjalnie otrzymujących chemioterapię w ramach 2. linii nie pozwoli na zastosowanie niwolumabu). W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wzrosną od 23 mln zł w 1. roku do 214 mln zł w 5. roku.

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 22. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu



Wykres 23. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

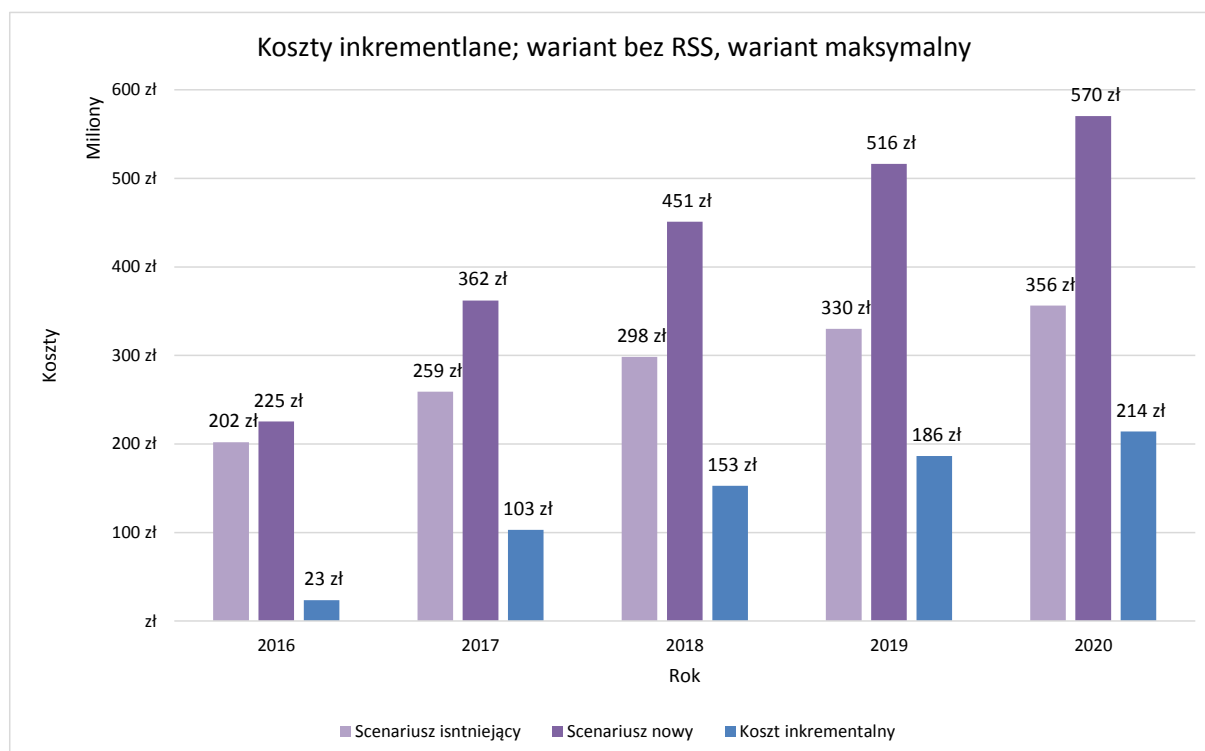


Tabela 63. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	196 619 676 zł	251 833 333 zł	289 809 189 zł	320 258 418 zł	345 598 775 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	343 019 zł	1 165 914 zł	1 776 768 zł	2 253 474 zł	2 649 639 zł	240 666 zł	741 517 zł	1 174 339 zł	1 655 312 zł	2 142 969 zł
Podanie leków	2 485 192 zł	2 915 943 zł	3 158 703 zł	3 346 114 zł	3 495 043 zł	1 977 090 zł	2 962 526 zł	3 571 735 zł	4 009 212 zł	4 357 079 zł
Działanie niepożądane	70 859 zł	74 202 zł	76 825 zł	79 251 zł	81 490 zł	29 714 zł	33 141 zł	35 284 zł	36 966 zł	38 051 zł
Diagnostyka, monitorowania	2 327 380 zł	3 151 164 zł	3 669 360 zł	4 070 165 zł	4 400 518 zł	3 548 334 zł	5 500 835 zł	6 890 116 zł	7 902 868 zł	8 682 081 zł
Koszty roczne całkowite	201 846 126 zł	259 140 556 zł	298 490 846 zł	330 007 422 zł	356 225 465 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 64. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	-102 353 zł	-424 397 zł	-602 429 zł	-598 162 zł	-506 670 zł
Podanie leków	-508 102 zł	46 584 zł	413 031 zł	663 098 zł	862 036 zł
Działanie niepożądane	-41 145 zł	-41 062 zł	-41 542 zł	-42 286 zł	-43 439 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 220 954 zł	2 349 670 zł	3 220 756 zł	3 832 703 zł	4 281 563 zł
Koszty roczne całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 65. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	196 619 676 zł	251 833 333 zł	289 809 189 zł	320 258 418 zł	345 598 775 zł	219 517 992 zł	352 855 293 zł	439 496 972 zł	502 893 732 zł	555 120 672 zł
Opieka paliatywna	343 019 zł	1 165 914 zł	1 776 768 zł	2 253 474 zł	2 649 639 zł	240 666 zł	741 517 zł	1 174 339 zł	1 655 312 zł	2 142 969 zł
Podanie leków	2 485 192 zł	2 915 943 zł	3 158 703 zł	3 346 114 zł	3 495 043 zł	1 977 090 zł	2 962 526 zł	3 571 735 zł	4 009 212 zł	4 357 079 zł
Działanie niepożądane	70 859 zł	74 202 zł	76 825 zł	79 251 zł	81 490 zł	29 714 zł	33 141 zł	35 284 zł	36 966 zł	38 051 zł
Diagnostyka, monitorowania	2 327 380 zł	3 151 164 zł	3 669 360 zł	4 070 165 zł	4 400 518 zł	3 548 334 zł	5 500 835 zł	6 890 116 zł	7 902 868 zł	8 682 081 zł
Koszty roczne całkowite	201 846 126 zł	259 140 556 zł	298 490 846 zł	330 007 422 zł	356 225 465 zł	225 313 796 zł	362 093 312 zł	451 168 446 zł	516 498 090 zł	570 340 852 zł

Tabela 66. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	22 898 316 zł	101 021 960 zł	149 687 783 zł	182 635 314 zł	209 521 896 zł
Opieka paliatywna	-102 353 zł	-424 397 zł	-602 429 zł	-598 162 zł	-506 670 zł
Podanie leków	-508 102 zł	46 584 zł	413 031 zł	663 098 zł	862 036 zł
Działanie niepożądane	-41 145 zł	-41 062 zł	-41 542 zł	-42 286 zł	-43 439 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 220 954 zł	2 349 670 zł	3 220 756 zł	3 832 703 zł	4 281 563 zł
Koszty roczne całkowite	23 467 669 zł	102 952 756 zł	152 677 600 zł	186 490 668 zł	214 115 387 zł

3.7.5. Wyniki wpływu na budżet; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

3.7.5.1. Wyniki analizy wpływu na budżet - analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

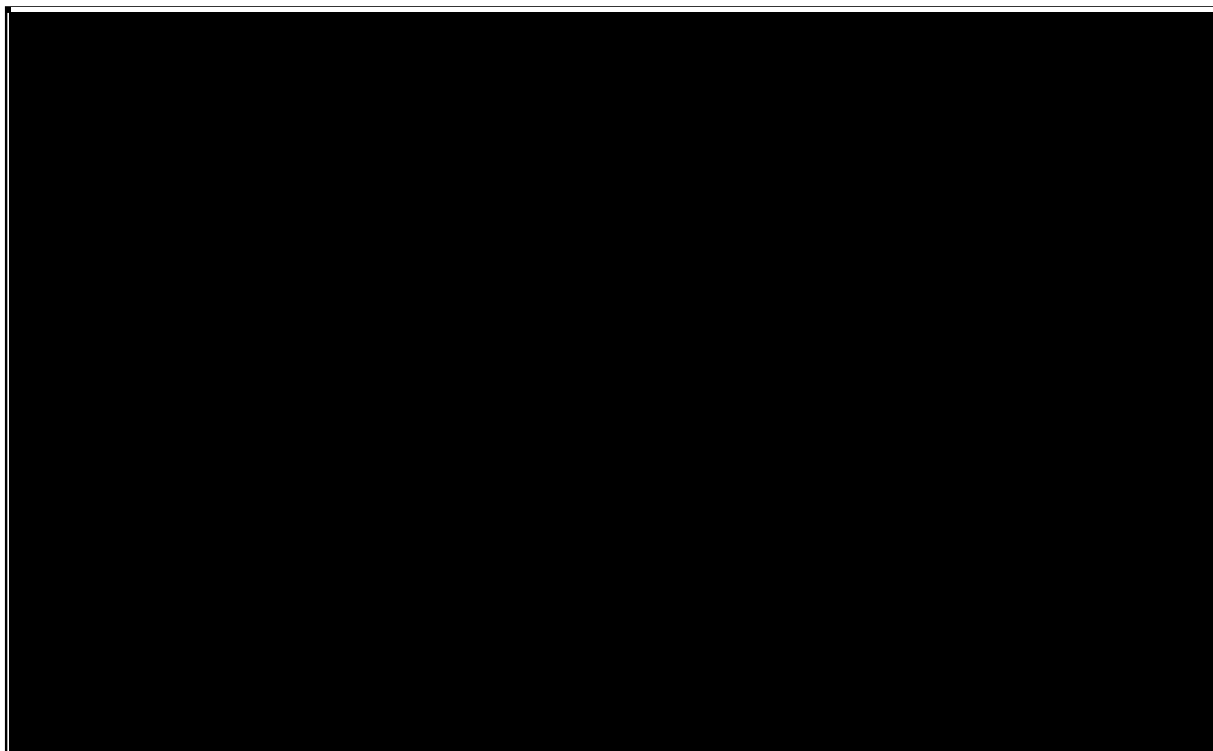
Łączne roczne koszty w scenariuszu istniejącym (Tabela 67, str. 90.) oszacowano na 171 mln zł w 1. roku, 219 mln zł w 2. roku, 253 mln zł w 3. roku, 279 mln zł w 4. roku oraz 302 mln zł w 5. roku horyzontu czasowego analizy. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia.

W wariantcie z RSS łączne roczne koszty w scenariuszu nowym (Tabela 67, str. 90.) oszacowano na [REDACTED]. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. i 2. linii leczenia.

Przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) wyniosą [REDACTED] (Tabela 68, str. 90).

Rosnące (w porównaniu rok do roku) koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Wykres 24. Koszty inkrementalne w wariantcie z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne



Wykres 25. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

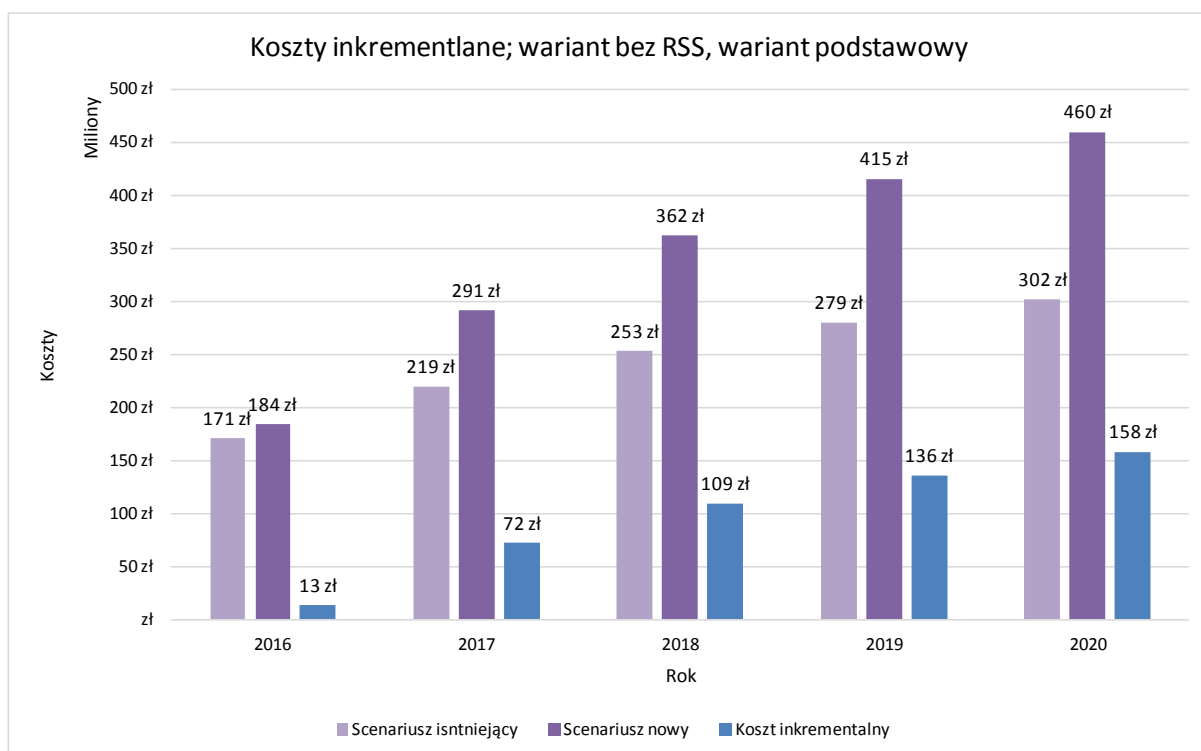


Tabela 67. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	166 503 912 zł	213 260 625 zł	245 419 810 zł	271 205 204 zł	292 664 240 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	290 480 zł	987 334 zł	1 504 624 zł	1 908 315 zł	2 243 800 zł	179 557 zł	529 942 zł	812 879 zł	1 112 237 zł	1 409 711 zł
Podanie leków	2 104 541 zł	2 469 315 zł	2 674 892 zł	2 833 598 zł	2 959 715 zł	1 718 429 zł	2 532 528 zł	3 039 457 zł	3 410 411 zł	3 704 443 zł
Działanie niepożądane	60 005 zł	62 837 zł	65 058 zł	67 113 zł	69 009 zł	29 703 zł	33 600 zł	35 975 zł	37 805 zł	38 924 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 970 901 zł	2 668 508 zł	3 107 333 zł	3 446 748 zł	3 726 501 zł	2 831 330 zł	4 310 045 zł	5 346 247 zł	6 115 612 zł	6 719 221 zł
Koszty roczne całkowite	170 929 839 zł	219 448 619 zł	252 771 719 zł	279 460 977 zł	301 663 265 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 68. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Opieka paliatywna	-110 923 zł	-457 392 zł	-691 745 zł	-796 078 zł	-834 089 zł
Podanie leków	-386 112 zł	63 214 zł	364 565 zł	576 813 zł	744 727 zł
Działanie niepożądane	-30 303 zł	-29 237 zł	-29 083 zł	-29 307 zł	-30 085 zł
Diagnostyka, monitorowania	860 429 zł	1 641 537 zł	2 238 914 zł	2 668 865 zł	2 992 720 zł
Koszty roczne całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 69. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	166 503 912 zł	213 260 625 zł	245 419 810 zł	271 205 204 zł	292 664 240 zł	179 290 595 zł	283 550 058 zł	352 815 548 zł	404 669 950 zł	447 781 219 zł
Opieka paliatywna	290 480 zł	987 334 zł	1 504 624 zł	1 908 315 zł	2 243 800 zł	179 557 zł	529 942 zł	812 879 zł	1 112 237 zł	1 409 711 zł
Podanie leków	2 104 541 zł	2 469 315 zł	2 674 892 zł	2 833 598 zł	2 959 715 zł	1 718 429 zł	2 532 528 zł	3 039 457 zł	3 410 411 zł	3 704 443 zł
Działanie niepożądane	60 005 zł	62 837 zł	65 058 zł	67 113 zł	69 009 zł	29 703 zł	33 600 zł	35 975 zł	37 805 zł	38 924 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 970 901 zł	2 668 508 zł	3 107 333 zł	3 446 748 zł	3 726 501 zł	2 831 330 zł	4 310 045 zł	5 346 247 zł	6 115 612 zł	6 719 221 zł
Koszty roczne całkowite	170 929 839 zł	219 448 619 zł	252 771 719 zł	279 460 977 zł	301 663 265 zł	184 049 614 zł	290 956 173 zł	362 050 106 zł	415 346 015 zł	459 653 517 zł

Tabela 70. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny				
	2016	2017	2018	2019	2020
Leki w 1. linii i 2. linii	12 786 683 zł	70 289 433 zł	107 395 738 zł	133 464 746 zł	155 116 979 zł
Opieka paliatywna	-110 923 zł	-457 392 zł	-691 745 zł	-796 078 zł	-834 089 zł
Podanie leków	-386 112 zł	63 214 zł	364 565 zł	576 813 zł	744 727 zł
Działanie niepożądane	-30 303 zł	-29 237 zł	-29 083 zł	-29 307 zł	-30 085 zł
Diagnostyka, monitorowania	860 429 zł	1 641 537 zł	2 238 914 zł	2 668 865 zł	2 992 720 zł
Koszty roczne całkowite	13 119 775 zł	71 507 554 zł	109 278 388 zł	135 885 039 zł	157 990 252 zł

3.7.6. Wyniki dotyczące kosztów refundacji samych leków

3.7.6.1. Koszt refundacji leków - analiza podstawowa

W wariantcie z RSS łączne wydatki na refundację niwolumabu oszacowano na [REDACTED] w 1. roku trwania projektowego programu lekowego, w kolejnych latach wydatki będą rosły, do osiągnięcia kwoty [REDACTED] w 5. roku trwania programu. W wariantcie bez RSS wydatki na refundację niwolumabu wyniosą od [REDACTED] w 5. roku. (zobacz Tabela 71, str. 93.)

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Tabela 71. Wydatki płatnika publicznego na refundację poszczególnych leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii; analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
1. Linia										
BRAF(+)										
Dakarbazyne	157 064 zł	173 499 zł	182 369 zł	189 223 zł	194 801 zł	54 631 zł	60 348 zł	63 433 zł	65 817 zł	67 757 zł
Wemurafenib	43 098 578 zł	65 905 487 zł	82 224 104 zł	95 221 944 zł	106 256 492 zł	27 775 320 zł	42 473 466 zł	52 990 166 zł	61 366 757 zł	68 478 085 zł
Dabrafenib	27 796 205 zł	42 505 403 zł	53 030 011 zł	61 412 901 zł	68 529 576 zł	17 855 502 zł	27 304 278 zł	34 064 991 zł	39 449 923 zł	44 021 476 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dakarbazyne	Koszty inkrementalne					-102 433 zł	-113 152 zł	-118 937 zł	-123 406 zł	-127 044 zł
Wemurafenib						-15 323 258 zł	-23 432 021 zł	-29 233 938 zł	-33 855 187 zł	-37 778 407 zł
Dabrafenib						-9 940 703 zł	-15 201 125 zł	-18 965 021 zł	-21 962 977 zł	-24 508 100 zł
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BRAF(-)										
Chemioterapia	732 937 zł	809 631 zł	851 024 zł	883 006 zł	909 038 zł	206 412 zł	228 011 zł	239 668 zł	248 675 zł	256 006 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	Koszty inkrementalne					-526 525 zł	-581 621 zł	-611 356 zł	-634 331 zł	-653 032 zł

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Niwolumab, z RSS										
Niwolumab, bez RSS										
2. linia										
BRAF(+)										
Chemioterapia	93 606 zł	130 597 zł	147 378 zł	158 603 zł	165 176 zł	100 602 zł	146 187 zł	168 775 zł	183 895 zł	192 130 zł
Ipilimumab	27 689 715 zł	32 563 673 zł	35 323 150 zł	37 377 161 zł	38 501 388 zł	2 001 860 zł	2 436 818 zł	2 682 000 zł	2 859 601 zł	2 947 141 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Chemioterapia	Koszty inkrementalne					6 996 zł	15 591 zł	21 396 zł	25 292 zł	26 954 zł
Ipilimumab						-25 687 854 zł	-30 126 855 zł	-32 641 150 zł	-34 517 560 zł	-35 554 247 zł
Niwolumab, z RSS										
Niwolumab, bez RSS										
BRAF(-)										
Chemioterapia	115 088 zł	148 512 zł	159 734 zł	167 213 zł	172 873 zł	156 229 zł	225 373 zł	259 162 zł	281 779 zł	294 236 zł
Ipilimumab	66 820 720 zł	71 023 822 zł	73 502 038 zł	75 795 154 zł	77 934 895 zł	2 503 928 zł	2 901 211 zł	3 126 706 zł	3 297 131 zł	3 395 497 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Chemioterapia						41 141 zł	76 860 zł	99 428 zł	114 566 zł	121 363 zł
Ipilimumab						-64 316 791 zł	-68 122 611 zł	-70 375 332 zł	-72 498 023 zł	-74 539 398 zł
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
łącznie niwolumab										
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

3.7.6.2. Koszt refundacji leków - wariant minimalny

W wariantcie minimalnym w wariantcie z RSS łączne wydatki na refundację niwolumabu oszacowano na [REDACTED] w 1. roku trwania projektowego programu lekowego, w kolejnych latach wydatki będą rosły, do osiągnięcia kwoty [REDACTED] w 5. roku trwania programu. W wariantcie bez RSS wydatki na refundację niwolumabu wyniosą od 82 mln zł w 1. roku do 137 mln zł w 5. roku. (Tabela 72, str. 97.)

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Tabela 72. Wydatki płatnika publicznego na refundację poszczególnych leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii; wariant minimalny analizy podstawowej

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
1. Linia										
BRA(+)										
Dakarbazylna	107 387 zł	118 623 zł	124 688 zł	129 374 zł	133 188 zł	37 352 zł	41 260 zł	43 370 zł	45 000 zł	46 326 zł
Wemurafenib	29 467 020 zł	45 060 380 zł	56 217 617 zł	65 104 397 zł	72 648 852 zł	18 990 323 zł	29 039 624 zł	36 230 019 zł	41 957 196 zł	46 819 297 zł
Dabrafenib	19 004 602 zł	29 061 459 zł	36 257 261 zł	41 988 745 zł	46 854 501 zł	12 208 023 zł	18 668 266 zł	23 290 647 zł	26 972 391 zł	30 098 017 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dakarbazylna	Koszty inkrementalne					-70 035 zł	-77 363 zł	-81 318 zł	-84 374 zł	-86 862 zł
Wemurafenib						-10 476 697 zł	-16 020 757 zł	-19 987 598 zł	-23 147 202 zł	-25 829 555 zł
Dabrafenib						-6 796 579 zł	-10 393 194 zł	-12 966 614 zł	-15 016 354 zł	-16 756 485 zł
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BRA(-)										
Chemioterapia	501 118 zł	553 555 zł	581 856 zł	603 722 zł	621 520 zł	141 126 zł	155 894 zł	163 864 zł	170 022 zł	175 034 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	Koszty inkrementalne					-359 992 zł	-397 661 zł	-417 992 zł	-433 700 zł	-446 486 zł

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Niwolumab, z RSS										
Niwolumab, bez RSS										
2. linia										
BRAF(+)										
Chemioterapia	63 999 zł	89 291 zł	100 764 zł	108 439 zł	112 933 zł	88 435 zł	128 507 zł	148 363 zł	161 654 zł	168 894 zł
Ipilimumab	18 931 793 zł	22 264 178 zł	24 150 866 zł	25 555 218 zł	26 323 866 zł	3 605 538 zł	4 361 970 zł	4 788 650 zł	5 099 022 zł	5 254 646 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Chemioterapia	Koszty inkrementalne					24 435 zł	39 217 zł	47 598 zł	53 216 zł	55 961 zł
Ipilimumab						-15 326 255 zł	-17 902 208 zł	-19 362 216 zł	-20 456 196 zł	-21 069 219 zł
Niwolumab, z RSS										
Niwolumab, bez RSS										
BRAF(-)										
Chemioterapia	78 687 zł	101 540 zł	109 212 zł	114 326 zł	118 196 zł	137 335 zł	198 116 zł	227 819 zł	247 700 zł	258 651 zł
Ipilimumab	45 686 136 zł	48 559 848 zł	50 254 234 zł	51 822 066 zł	53 285 032 zł	3 531 472 zł	3 808 253 zł	3 969 454 zł	4 109 902 zł	4 227 132 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Chemioterapia						58 648 zł	96 576 zł	118 607 zł	133 374 zł	140 455 zł
Ipilimumab						-42 154 664 zł	-44 751 595 zł	-46 284 780 zł	-47 712 163 zł	-49 057 901 zł
Niwolumab, z RSS	Koszty inkrementalne					██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
łącznie niwolumab										
Niwolumab, z RSS	nie dotyczy					██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

3.7.6.3. Koszt refundacji leków - wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym w wariantcie z RSS łączne wydatki na refundację niwolumabu oszacowano na [REDACTED] w 1. roku trwania projektowego programu lekowego, w kolejnych latach wydatki będą rosły, do osiągnięcia kwoty [REDACTED] w 5. roku trwania programu. W wariantcie bez RSS wydatki na refundację niwolumabu wyniosą od [REDACTED] w 1. roku do [REDACTED] w 5. roku. (Tabela 73, str. 101.)

Rosnące (w porównaniu rok do roku) inkrementalne koszty wynikają z rosnącej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, co jest efektem kumulowania liczby pacjentów kontynuujących leczenie.

Tabela 73. Wydatki płatnika publicznego na refundację poszczególnych leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii; wariant maksymalny analizy podstawowej

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
1. Linia										
BRAF(+)										
Dakarbazylna	185 472 zł	204 880 zł	215 355 zł	223 448 zł	230 035 zł	64 512 zł	71 263 zł	74 906 zł	77 721 zł	80 012 zł
Wemurafenib	50 893 870 zł	77 825 892 zł	97 096 078 zł	112 444 852 zł	125 475 233 zł	32 799 076 zł	50 155 693 zł	62 574 562 zł	72 466 237 zł	80 863 799 zł
Dabrafenib	32 823 739 zł	50 193 407 zł	62 621 614 zł	72 520 726 zł	80 924 603 zł	21 085 048 zł	32 242 836 zł	40 226 367 zł	46 585 279 zł	51 983 693 zł
Niwolumab z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dakarbazylna	Koszty inkrementalne					-120 960 zł	-133 617 zł	-140 449 zł	-145 727 zł	-150 023 zł
Wemurafenib						-18 094 794 zł	-27 670 199 zł	-34 521 516 zł	-39 978 615 zł	-44 611 434 zł
Dabrafenib						-11 738 690 zł	-17 950 571 zł	-22 395 247 zł	-25 935 447 zł	-28 940 910 zł
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BRAF(-)										
Chemioterapia	865 504 zł	956 070 zł	1 004 950 zł	1 042 716 zł	1 073 457 zł	243 746 zł	269 251 zł	283 017 zł	293 653 zł	302 310 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	Koszty inkrementalne					-621 758 zł	-686 819 zł	-721 933 zł	-749 063 zł	-771 147 zł

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Niwolumab, z RSS										
Niwolumab, bez RSS										
2. linia										
BRAF(+)										
Chemioterapia	110 536 zł	154 218 zł	174 035 zł	187 290 zł	195 051 zł	84 855 zł	123 306 zł	142 358 zł	155 112 zł	162 058 zł
Ipilimumab	32 697 987 zł	38 453 504 zł	41 712 091 zł	44 137 613 zł	45 465 180 zł	1 997 287 zł	2 447 885 zł	2 701 708 zł	2 884 764 zł	2 973 366 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Chemioterapia	Koszty inkrementalne					-25 681 zł	-30 912 zł	-31 677 zł	-32 178 zł	-32 994 zł
Ipilimumab						-30 700 700 zł	-36 005 619 zł	-39 010 384 zł	-41 252 849 zł	-42 491 814 zł
Niwolumab, z RSS										
Niwolumab, bez RSS										
BRAF(-)										
Chemioterapia	135 904 zł	175 374 zł	188 626 zł	197 457 zł	204 141 zł	131 776 zł	190 097 zł	218 598 zł	237 675 zł	248 182 zł
Ipilimumab	78 906 664 zł	83 869 987 zł	86 796 441 zł	89 504 315 zł	92 031 074 zł	3 101 683 zł	3 768 703 zł	4 144 770 zł	4 417 512 zł	4 552 624 zł
Niwolumab, z RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					
Niwolumab, bez RSS	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł					

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Chemioterapia						-4 128 zł	14 723 zł	29 972 zł	40 217 zł	44 041 zł
Ipilimumab						-75 804 981 zł	-80 101 284 zł	-82 651 671 zł	-85 086 804 zł	-87 478 450 zł
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
łącznie niwolumab										
Niwolumab, z RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab, bez RSS						██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

3.8. Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego [32]:

[REDACTED]

Na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet zostało badanie ankietowe, w ramach którego zidentyfikowano Polską praktykę kliniczną w zakresie 1. i 2. linii leczenia chorych na czerniaka, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród pięciu Polskich ekspertów klinicznych, specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Uwzględnienie w analizie ekonomicznej wyników rzeczonych badania, zapewniło wiarygodne modelowanie kosztów w zakresie 1. i 2. linii leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący: w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu czerniaka (w tym również – nie zostanie wprowadzony program lekowy);
- scenariusz nowy: wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego; finansowanie niwolumabu wpłynie na praktykę kliniczną: w porównaniu z

aktualną praktyką kliniczną znacznemu wydłużeniu ulegną czas do progresji choroby (co skutkować będzie odsunięciem w czasie kolejnych linii leczenia) oraz przeżycie ogólne chorego (wyniki badań klinicznych w ocenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego przedstawia analiza kliniczna).

Niniejszą analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego, przyjmując następujące założenia:

- pierwszym miesiącem finansowania produktu leczniczego Opdivo® w ramach programu lekowego będzie styczeń 2016 r.;
- horyzont czasowy objął zatem pełne lata kalendarzowe 2016-2020, przy czym koszty przedstawiono dla lat 2015-2020, co pozwoliło odnieść koszty prognozowane (lata 2016-2020) do kosztów aktualnych (rok 2015).

5-letni horyzont czasowy pozwolił uwzględnić długookresowe koszty oraz korzyści związane z zastosowaniem zarówno niwolumabu jak i technologii opcjonalnych.

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet oraz analizy ekonomicznej [55] przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego symulacji przebiegu choroby pacjenta kwalifikującego się do programu lekowego dla niwolumabu. Model został udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego ICON (<http://www.iconplc.com/>) i uwzględniał perspektywę Stanów Zjednoczonych. Autorzy analizy ekonomicznej [55] dostosowali model do polskich warunków (wprowadzenie polskich danych kosztowych, wykorzystanie wyników analizy klinicznej [27], uwzględnienie wyników badania ankietowego dotyczącego aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [57]). Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych. W analizie wpływu na budżet uwzględniono pierwszych pięć lat leczenia (tj. pierwszych pięć lat modelowania). Wykorzystanie modelowania pozwoliło (w oparciu o wyniki badań klinicznych w zakresie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego) określić przebieg choroby z zastosowaniem poszczególnych - ujętych w analizie wpływu na budżet - technologii medycznych. Dyskusja dotycząca założeń modelowania została przedstawiona w analizie ekonomicznej [55].

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo®, przeprowadzono trzy niezależne od siebie oszacowania liczebności populacji docelowej, opierając się na następujących alternatywnych źródłach danych:

- 1) polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów;
- 2) badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka;
- 3) dane Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiające liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka (leczenie wemurafenibem oraz ipilimumabem).

Uwzględnienie wielu źródeł danych pozwoliło na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań liczebności i wybór najbardziej wiarygodnych oszacowań. Ostatecznie przyjęto, że w skali roku do leczenia niwolumabem kwalifikowałoby się około 1060 pacjentów w ramach 1. linii leczenia oraz 717-901 pacjentów w ramach 2. linii leczenia. Nie wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie niwolumabem (część pacjentów leczona będzie technologiami opcjonalnymi).

Prognozowany udział niwolumabu w liczbie leczonych pacjentów wyznaczono w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka, w związku z czym przyjęte prognozy należy uznać za wiarygodne.

W analizie wpływu na budżet, liczebność populacji leczonej niwolumabem w ramach 1. linii oszacowano na 556 pacjentów w pierwszym roku refundacji. W kolejnych latach horyzontu analizy populacja docelowa wzrosła średnio o 20% (do poziomu 1 085 pacjentów w piątym roku horyzontu czasowego). Na wzrost liczby pacjentów bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy ze względu na dobre efekty leczenia niwolumabem kontynuują leczenie w kolejnych latach. Liczebność populacji chorych stosujących niwolumab w terapii 2. linii oszacowano na poziomie 141 pacjentów w pierwszym roku refundacji, w kolejnych latach liczba pacjentów wzrosła do poziomu 198 pacjentów w roku piątym. Równocześnie, wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach projektowego programu lekowego znacząco zmniejsza liczbę pacjentów stosujących obecnie ipilimumab w 2. linii (o około 90%), ze względu na dostęp do terapii o wyższej skuteczności i lepszej tolerancji.

Podstawowym wynikiem analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oszacowania kosztu inkrementalnego, przy założeniu alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej, udziału niwolumabu w liczbie leczonych pacjentów oraz czasu trwania leczenia niwolumabem. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii niwolumabem ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka, dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą niemal [REDACTED]. W wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą około 13 mln zł w 1. roku i wzrosną do 158 mln zł w 5. roku.

W wariantcie maksymalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) w wariantcie maksymalnym wyniosą [REDACTED]. Większe koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia większego przejmowania udziałów chemioterapii oraz ipilimumabu przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia. Wariant maksymalny jest bardzo mało prawdopodobny, ze względu na fakt, że większe odbieranie udziałów chemioterapii (odbieranie przez niwolumab 50% pacjentów leczonych chemioterapią w ramach 2. linii) i ipilimumabu (odbieranie przez niwolumab 100% pacjentów leczonych ipilimumabem w ramach 2. linii) jest mało prawdopodobne z perspektywy praktyki klinicznej (stan zaawansowania choroby u znacznej części pacjentów potencjalnie otrzymujących chemioterapię w ramach 2. linii nie pozwoli na zastosowanie niwolumabu). W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wzrosną od 23 mln zł w 1. roku do 214 mln zł w 5. roku.

W wariantcie minimalnym, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), dodatkowe wydatki płatnika publicznego (koszty inkrementalne) w wariantcie minimalnym wyniosą [REDACTED]. Mniejsze koszty inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej są rezultatem przyjęcia mniejszego przejmowania udziałów chemioterapii (10%) oraz ipilimumabu (50%) przez niwolumab w ramach 2. linii leczenia oraz przyjęcia 96. tygodniowego czasu podawania niwolumabu w 1. i 2. linii leczenia (w oparciu o czas podawania w badaniu klinicznym dla 2. linii leczenia). W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą od 7 mln zł w 1. roku i wzrosną do 25 mln zł w 5. roku.

Analizy dodatkowe wykazały, że alternatywne założenia dotyczące kosztu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym leczenia niwolumabem nie wpływają znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet, maksymalnie zwiększając koszty inkrementalne o 0,2% w 5. roku horyzontu czasowego analizy. Analizę racjonalizacyjną dołączoną do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Opdivo® przeprowadzono dla analizy dodatkowej I, w której oszacowano największe koszty inkrementalne.

Według danych NFZ, aktualne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych na czerniaka szacuje się na poziomie około 100 mln zł (w tym ipilimumab: 57 mln zł, wemurafenib: 45 mln zł, chemioterapia: około 1 mln zł).

Oszacowane w niniejszej analizie koszty ipilimumabu w 2016 roku wyniosły 98 mln zł. Wyższe koszty oszacowane w analizie mogą wynikać z faktu, że ipilimumab jest finansowany w ramach programu lekowego od 01.03.2014 r. [33] w związku z czym możliwe jest, że okres czasu objęty oszacowaniami opierającymi się na danych NFZ mógł nie obejmować momentu ustabilizowania się pozycji ipilimumabu w ramach powszechnej praktyki klinicznej. Możliwe jest też, że liczebność populacji oszacowanej w analizie jest zawyżona, na co wskazywać również mogą oszacowane w analizie koszty wemurafenibu oraz dabrafenibu w 2016 roku (78 mln zł w scenariuszu istniejącym niniejszej analizy wpływu na budżet, wobec 57 mln zł według danych NFZ za okres 06.2014-05.2015). Wyższe koszty oszacowane w niniejszej analizie wynikać też mogą z warunków przeprowadzonego modelowania, które opierając się na wynikach badań klinicznych (w zakresie przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego), może różnić się od wyników praktyki klinicznej, nie obejmując szczegółowych kryteriów wyłączenia z aktualnych programów lekowych.

Oszacowane koszty leków w scenariuszu istniejącym analizy podstawowej (tj. w scenariuszu odpowiadającym kontynuacji obecnej praktyki klinicznej) wyniosły 171 mln w 2016 roku (w następnych latach wzrastały do poziomu 302 mln w 2020 roku). W scenariuszu istniejącym wariantu minimalnego koszty leków oszacowano na poziomie 116 mln zł w 2016 roku (w następnych latach wzrastały do poziomu 206 mln w 2020 roku).

Powyższe oszacowania wskazują, że w kontekście danych NFZ (100 mln wydanych na refundację leków w ramach leczenia chorych na czerniaka), wariant minimalny wydaje się być znacznie bardziej prawdopodobny niż wariant maksymalny. Powyższe zestawienia kosztów może sugerować, że oszacowanie liczebności populacji docelowej może być zawyżone. Możliwe jest również, że przypisanie obowiązującym programom lekowym, skuteczności na poziomie badań klinicznych, może zawyżać czas leczenia, co wpływa na zawyżenie kosztów leczenia. W niniejszej analizie wpływu na budżet przyjęto, że leki w ramach programów lekowych stosowane są do wystąpienia progresji (uwzględniono wyniki badań w zakresie przeżycia bez progresji) lub nieakceptowalnej toksyczności. Kryteria wyłączenia z programów lekowych uwzględniają: wystąpienie progresji, pogorszenie stanu pacjenta bez potwierdzonej progresji, nieakceptowalna toksyczność, obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO oraz istotne pogorszenie jakości życia [34,35,36]. W związku z powyższymi kryteriami wyłączenia z programu lekowego mogą skracać średni czas leczenia w porównaniu z czasem leczenia uwzględniającym jedynie wystąpienie progresji.

Instytut Arcana Sp. z o.o. w marcu 2015 r. skierował zarówno do Centrali NFZ, jak i do każdego z Wojewódzkich oddziałów NFZ, prośbę o udostępnienie danych przedstawiających liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka (leczenie wemurafenibem oraz ipilimumabem) w latach 2013-2014. Według danych NFZ do leczenia wemurafenibem włączonych zostało 190 pacjentów w 2013 roku oraz 411 w 2014 roku, natomiast do leczenia ipilimumabem włączonych zostało 94 pacjentów w 2014 roku. Program lekowy dotyczący podawania wemurafenibu został wprowadzony w marcu 2013 roku, co oznacza, że dane z roku 2013 nie obejmują łącznej rocznej populacji chorych na czerniaka. W programie lekowym dotyczącym podawania wemurafenibu jedynie u chorych z obecnością mutacji w genie BRAF(+) w 2014 roku kryteria włączenia do programu nie wymieniały linii liczenia [48,49,50,51,52,53,54], w związku z czym leczeni mogli być zarówno pacjenci nie leczeni wcześniej (wtedy leczenie wemurafenibem stanowiło 1. linię leczenia), jak i pacjenci leczeni uprzednio (wtedy leczenie wemurafenibem stanowiło kolejną już linię leczenia). Od 1 marca 2015 r. program lekowy dla wemurafenibu obejmuje wyłącznie 1. linię leczenia chorych z czerniakiem skóry. Program lekowy dotyczący podawania ipilimumabu został wprowadzony w marcu 2014 roku, obejmując populację pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia [53]. W związku z brakiem danych pozwalających oszacować odsetki pacjentów leczonych w drugiej linii ipilimumabem i wemurafenibem nie jest możliwe oszacowanie ilu spośród 411 pacjentów leczonych wemurafenibem leczonych było w ramach 1. linii terapii. W związku z powyższym, nie jest możliwe aby oszacowania liczebności populacji docelowej przyjęte w analizie budżet precyzyjnie

zweryfikować w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych w latach 2013-2014.

4. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wnioskowane jest wprowadzenie programu lekowego leczenia niwolumabem chorych na czerniaka skóry oraz błon śluzowych w stadium III (nieoperacyjny) lub IV. Projektowy program lekowy objąłby pacjentów zarówno z mutacją w genie BRAF jak i bez mutacji w genie BRAF.

W populacji chorych bez mutacji w genie BRAF niwolumab zastąpiłby aktualnie stosowane schematy chemioterapii (przede wszystkim dakarbazynę oraz połączenie karboplatyny z paklitakselem), wydłużając czas do progresji oraz przeżycie całkowite. Należy oczekiwać, że wydłużenie czasu do progresji oraz czasu do zgonu, spowoduje, że większa liczba chorych będzie leczona, co może znaleźć przełożenie na zwiększoną liczbę świadczeń związanych z podaniem leków oraz monitorowaniem skuteczności leczenia. Zwiększenie liczby świadczeń nie powinno być znaczące w związku z niewielką liczbą pacjentów (około 500-600 w skali roku). Jednocześnie poprawa w zakresie zarówno przeżycia bez progresji jak i przeżycia całkowitego, może wpłynąć na wydłużenie czasu akceptowalnie dobrego stanu chorego, wpływając pozytywnie m.in. na aktywność zawodową nie tylko chorych lecz również członków rodzin. Lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu wpłynie na mniejszą liczbę świadczeń związanych z leczeniem działań niepożądanych.

W populacji chorych z obecnością mutacji w genie BRAF, należy oczekiwać, że niwolumab przejmie część udziałów w liczbie pacjentów stosujących dakarbazynę oraz wemurafenib i dabrafenib. W przypadku zastąpienia dakarbazyny należy oczekiwać, że wydłużenie czasu do progresji oraz czasu do zgonu wpłynie na zwiększoną liczbę świadczeń związanych z podaniem leków oraz monitorowaniem skuteczności leczenia. Lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną wpłynie na mniejszą liczbę świadczeń związanych z leczeniem działań niepożądanych. W przypadku odbierania udziałów wemurafenibu oraz dabrafenibu, aktualne dowody naukowe wskazują na lepsze wyniki w przeżyciu całkowitym po stronie niwolumabu, jednak brak jest dowodów pozwalających jednoznacznie przesądzić o wyższości niwolumabu w ocenie przeżycia bez progresji (wpływającego na czas leczenia).

5. OCENA ASPEKTÓW ETYCZNYCH I SPOŁECZNYCH

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Opdivo® zestawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 74. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosująca rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	w przypadku pacjentów z brakiem mutacji w genie BRAF niwolumab zastąpi chemioterapię cechującą się krótkim przeżyciem bez progresji oraz poważnymi działaniami niepożądanymi
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji niwolumabu wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu proponowane jest w ramach programu lekowego, stąd w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej konieczna będzie zmiana zapisów Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii

Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	nie ma takiej potrzeby

6. ANEKS

6.1. Badanie ankietowe

W dniach od 8 lipca 2015 r. do 31 lipca 2015 r. przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie następujących danych dotyczących aktualnej praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną:

- Aktualnie stosowane technologie lekowe w leczeniu chorych na czerniaka z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz odsetków pacjentów, którym podawano dany lek; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 76, str. 114;
- Aktualnie stosowane technologie lekowe w leczeniu chorych na czerniaka z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz odsetków pacjentów, którym podawano dany lek; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 77, str. 115;
- Prognozowany wpływ wprowadzenia projektowego programu lekowego (niwolumab w leczeniu czerniaka skóry oraz błon śluzowych) na aktualną praktykę leczenia chorych na czerniaka z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz prognozowanych odsetków pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF, którym podawany byłby dany lek, w przypadku wprowadzenia projektowego programu lekowego; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 78, str. 116;
- Prognozowany wpływ wprowadzenia projektowego programu lekowego (niwolumab w leczeniu czerniaka skóry oraz błon śluzowych) na aktualną praktykę leczenia chorych na czerniaka z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz prognozowanych odsetków pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF, którym podawany byłby dany lek, w przypadku wprowadzenia projektowego programu lekowego; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 79, str. 117;
- Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, z potwierdzoną obecnością mutacją w genie BRAF; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 24, str. 43.;
- Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 24, str. 43.

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych:

Tabela 75. Wyniki badania ankietowego: liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem oraz liczba pacjentów leczonych niwolumabem (prognozy)

Ekspert	BRAF(-)			BRAF(+)		
	Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach projektowego programu lekowego ¹	% pacjentów leczonych niwolumabem ²	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach projektowego programu lekowego ³	Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach projektowego programu lekowego ¹	% pacjentów leczonych niwolumabem ⁴	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach projektowego programu lekowego ³
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ na podstawie wyników badania ankietowego [57];

² na podstawie wyników badania ankietowego [57]; zobacz Tabela 79, str. 117;

³ obliczone jako iloraz liczby pacjentów i odsetka pacjentów leczonych niwolumabem;

⁴ na podstawie wyników badania ankietowego [57]; zobacz Tabela 78, str. 116.

Tabela 76. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [REDACTED]

Tabela 77. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [REDACTED]

Tabela 78. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)”

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [redacted]

¹ w średniej nie uwzględniono wemurafenibu oraz dabrafenibu, jako leków aktualnie finansowanych jedynie w 1. linii;

² uwzględniając odpowiedzi zawierające niezerowe odsetki dla dabrafenibu, udział wemurafenibu w grupie pacjentów kwalifikujących się do stosowania wemurafenibu lub dabrafenibu wynosi 57,1% (obliczone jako ilorz średniej z odsetków dla wemurafenibu {10%; 25%; 25%}, tj. 20% oraz sumy średnich odsetków dla wemurafenibu {20%} i dabrafenibu {15%}), natomiast udział dabrafenibu wynosi 42,9% (obliczone jako ilorz średniej z odsetków dla wemurafenibu {10%; 25%; 10%}, tj. 15% oraz sumy średnich odsetków dla wemurafenibu {20%} i dabrafenibu {15%}).

Tabela 79. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)”

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [REDACTED]

6.2. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (dane historyczne 1999-2012 oraz prognoza 2013-2020)

Tabela 80 przedstawia liczbę zachorowań na czerniaka skóry (kod ICD-10 C43) w latach 1999-2012 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26].

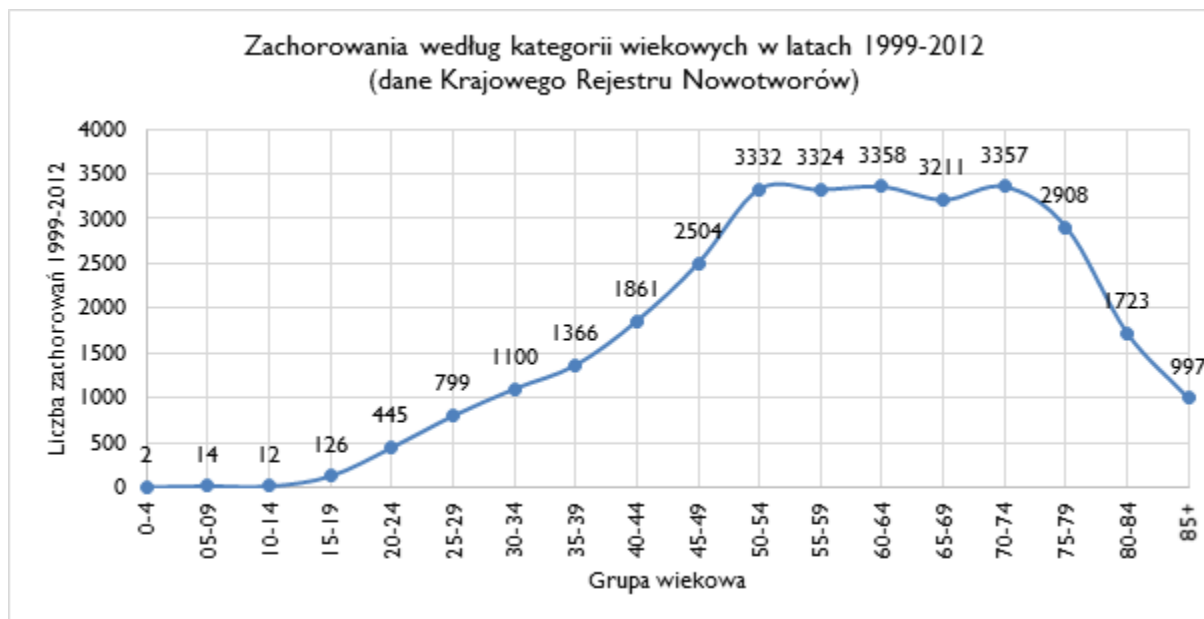
Tabela 80. Zachorowania na czerniaka skóry według danych Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	Zachorowania na czerniaka skóry (ICD-10 C43)									
	Grupa wiekowa 15+					Grupa wiekowa 15-19				
	Kobiety		Mężczyźni		łącznie	Kobiety		Mężczyźni		łącznie
	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	Zachorowania	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	Zachorowania
1999	887	4,6	715	4,5	1 602	5	0,3	1	0,06	6
2000	960	4,85	769	4,78	1 729	6	0,36	4	0,23	10
2001	951	4,81	802	4,92	1 753	1	0,06	5	0,29	6
2002	1 006	4,98	822	5,04	1 828	3	0,19	3	0,18	6
2003	1 080	5,42	902	5,46	1 982	6	0,39	5	0,31	11
2004	1 024	4,99	902	5,38	1 926	5	0,34	5	0,32	10
2005	1 204	5,83	984	5,74	2 188	11	0,77	5	0,33	16
2006	1 100	5,25	996	5,83	2 096	5	0,36	4	0,28	9
2007	1 135	5,39	1 059	6,04	2 194	8	0,6	4	0,28	12
2008	1 234	5,78	1 051	5,89	2 285	2	0,15	3	0,22	5
2009	1 376	6,4	1 186	6,53	2 562	8	0,64	5	0,38	13
2010	1 349	6,17	1 195	6,39	2 544	4	0,33	3	0,24	7
2011	1 375	6,05	1 266	6,75	2 641	1	0,09	7	0,58	8
2012	1 692	7,38	1 389	7,14	3 081	6	0,54	1	0,09	7

Tabela sporządzona na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26].

Wykres 26 przedstawia zachorowania według kategorii wiekowych w latach 1999-2012 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26].

Wykres 26. Zachorowania według kategorii wiekowych w latach 1999-2012 (dane Krajowego Rejestru Nowotworów)



Wykres sporządzony na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26].

W niniejszej analizie wpływ na budżet populację docelową stanowili chorzy dorośli, tj. chorzy którzy ukończyli 18 rok życia, jednak raporty z Krajowego Rejestru Nowotworów nie zawierają danych dla kategorii wiekowej 18+ (zobacz Wykres 26). Analiza zachorowań według kategorii wiekowych (Wykres 26) wskazuje, że w grupie wiekowej poniżej 15 roku życia przypadki czerniaka skóry są sporadyczne (1-2 przypadki w skali roku), natomiast znaczący wzrost liczby zachorowań ma miejsce w grupie wiekowej 15-19 (około 10 przypadków w skali roku). W związku z przedstawioną powyżej tendencją w analizie wpływu na budżet jako liczebność populacji 18+ przyjęto populację z grupy wiekowej 15+ według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, co może bardzo nieznacznie zawyżać oszacowaną liczebność populacji 18+ nowych zachorowań na czerniak skóry (maksymalnie o kilka przypadków w skali roku).

Wykres 27 przedstawia dane historyczne dotyczące liczby zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43) w latach 1999-2012 (według danych Krajowego Rejestru Nowotworów) oraz prognozę liczby zachorowań w latach 2013-2020. Analiza wizualna wzrostu liczby zachorowań w latach 1999-2012 wskazuje na stały liniowy wzrost (ze względnie niewielkimi wahaniami w stosunku do liniowego wzrostu) liczby zachorowań. Wyznaczenie linii trendu liniowego (z wykorzystaniem dostępnej w oprogramowaniu Microsoft® Office Excel® opcji „Dodaj linię trendu”) pozwoliło przedstawić prognozę liczby zachorowań na lata 2013-2020. Prognozowaną liczbę zachorowań na czerniaka skóry w skali roku można było zatem wyznaczyć z następującego wzoru matematycznego:

$$\text{liczba zachorowań w danym roku} = 96,138 * \text{rok} - 190\,633 \text{ (gdzie rok} = 2013, 2014, \dots, 2020\text{)}.$$

Z powyższego wzoru wynika, że prognozowana liczba nowych zachorowań będzie wzrastać o 96 przypadków w porównaniu rok do roku poprzedniego.

Wykres 27. Liczba zachorowań na czerniak skóry: dane historyczne 1999-2012 oraz prognoza 2013-2020

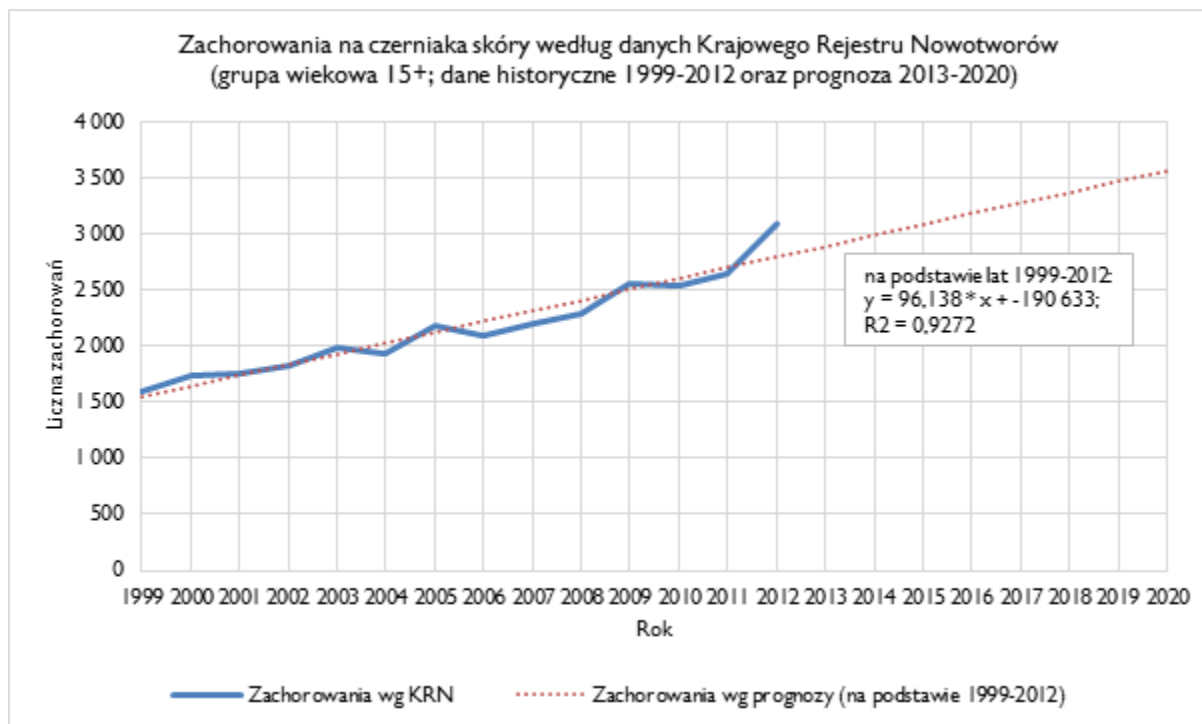


Tabela 81 przedstawia zestawienie danych historycznych z lat 1999-2012 oraz prognozy 2013-2020 (przedstawiono również liczbę zachorowań w latach 1999-2012 obliczoną według linii trendu liniowego, służącej prognozowaniu na lata 2013-2020).

Tabela 81. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43): zestawienie danych historycznych z lat 1999-2012 oraz prognozy 2013-2020

Rok	Zachorowania na czerniaka skóry (ICD-10 C43) w grupie wiekowej 15+		
	Liczba zachorowań według Krajowego Rejestru Nowotworów ¹	Liczba zachorowań według prognozy ²	Względny wzrost prognozy ³
1999	1 602	1 547	-
2000	1 729	1 643	6,2%
2001	1 753	1 739	5,9%
2002	1 828	1 835	5,5%
2003	1 982	1 931	5,2%
2004	1 926	2 028	5,0%
2005	2 188	2 124	4,7%
2006	2 096	2 220	4,5%
2007	2 194	2 316	4,3%
2008	2 285	2 412	4,2%
2009	2 562	2 508	4,0%
2010	2 544	2 604	3,8%
2011	2 641	2 701	3,7%
2012	3 081	2 797	3,6%

2013	Nd	2 893	3,4%
2014	Nd	2 989	3,3%
2015	Nd	3 085	3,2%
2016	Nd	3 181	3,1%
2017	Nd	3 277	3,0%
2018	Nd	3 373	2,9%
2019	Nd	3 470	2,8%
2020	Nd	3 566	2,8%

Nd – nie dotyczy.

¹ na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26];

² liczba zachorowań w latach obliczona według linii trendu liniowego, służącej prognozowaniu na lata 2013-2020 (liczba zachorowań w danym roku = $96,138 * \text{rok} - 190\,633$, gdzie rok = 1999, 2000, 2001, ..., 2020);

³ obliczone jako następujący iloraz: (liczba zachorowań wg prognozy w danym roku minus liczba zachorowań wg prognozy w roku poprzednim)/(liczba zachorowań wg prognozy w roku poprzednim).

6.3. Liczba osób chorych na czerniaka skóry leczonych w ramach programów lekowych, w oparciu o dane z uchwał NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ

Tabela 82. Liczba osób chorych na czerniaka skóry leczonych w 2013 roku w ramach programów lekowych, w oparciu o dane z uchwał NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ

program zgodnie z katalogiem NFZ		komórka organizacyjna		liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	liczba osób	łącznie liczba osób
kod	nazwa	kod	nazwa			
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	1240	PORADNIA ONKOLOGICZNA	261,72	34	201
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	1242	PORADNIA CHEMIOTERAPII	303,97	34	
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	3010	AMBULATORIUM OGÓLNE	43,00	10	
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	4240	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	874,08	70	
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	4242	ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZNEJ/CHEMIOTERAPII	1 034,40	53	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	1240	PORADNIA ONKOLOGICZNA	4 375 921,70	38	205
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	1242	PORADNIA CHEMIOTERAPII	4 500 464,64	35	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	3010	AMBULATORIUM OGÓLNE	1 740 960,00	10	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	4240	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	12 702 400,53	70	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	4242	ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZNEJ/CHEMIOTERAPII	6 641 380,99	52	

Tabela sporządzona na podstawie Tabeli IV.3.2 *Lecznictwo szpitalne - programy terapeutyczne (lekowe)*, załącznika do Uchwały Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.

Tabela 83. Liczba osób chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych leczonych w 2014 roku w ramach programów lekowych, w oparciu o dane z uchwał NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ

program zgodnie z katalogiem NFZ		komórka organizacyjna		liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	liczba osób	łącznie liczba osób
kod	nazwa	kod	nazwa			
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	1240	PORADNIA ONKOLOGICZNA	762,98	84	449

03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	1242	PORADNIA CHEMIOTERAPII	537,87	78	
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	3010	AMBULATORIUM OGÓLNE	93,00	19	
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	4240	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	767,54	159	
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	4242	ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZ- NEJ/CHEMIOTERAPII	3 272,13	109	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLI- WEGO SKÓRY	1240	PORADNIA ONKOLOGICZNA	17 394 318,60	85	447
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLI- WEGO SKÓRY	1242	PORADNIA CHEMIOTERAPII	17 165 987,33	78	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLI- WEGO SKÓRY	3010	AMBULATORIUM OGÓLNE	4 076 640,00	19	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLI- WEGO SKÓRY	4240	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	39 083 760,00	158	
03.0001.348.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLI- WEGO SKÓRY	4242	ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZ- NEJ/CHEMIOTERAPII	19 629 410,94	107	
03.0000.359.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	1240	PORADNIA ONKOLOGICZNA	1,00	1	
03.0000.359.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	3010	AMBULATORIUM OGÓLNE	35,00	14	
03.0000.359.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	4240	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	198,14	53	
03.0000.359.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	4242	ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZ- NEJ/CHEMIOTERAPII	496,45	30	
03.0001.359.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	3010	AMBULATORIUM OGÓLNE	7 722,00	13	
03.0001.359.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	4240	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	31 932,00	53	97
03.0001.359.02	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM	4242	ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZ- NEJ/CHEMIOTERAPII	2 200 441,92	31	

Tabela sporządzona na podstawie Tabeli IV.3.2 *Lecznictwo szpitalne - programy terapeutyczne (lekowe)*, załącznika do Uchwały 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.

6.4. Liczba osób chorych na czerniaka leczonych w ramach programów lekowych, w oparciu o dane NFZ

Instytut Arcana Sp. z o.o. w marcu 2015 r. skierował zarówno do Centrali NFZ, jak i do każdego z Wojewódzkich oddziałów NFZ, prośbę o następującej treści:

Zgodnie z treścią ustawy z dnia 6 września 2001 o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112 poz. 1198 z późn. zm.) - art. 2 ust 1 w związku z art. 10 ust. 1 oraz art. 6 ust. 4 zwracamy się z uprzejmą prośbą o udostępnienie informacji dotyczących rocznej (rok kalendarzowy) liczby pacjentów (unikatowe numery PESEL) leczonych w następujących programach lekowych w latach 2013-2014:

- Leczenie czerniaka skóry (kod 03.0000.348.02; substancja czynna wemurafenib);
- Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (kod 03.0000.359.02; substancja czynna ipilimumab).

Tabela 84 zawiera dane udostępnione przez Centralę NFZ oraz Wojewódzkie Oddziały NFZ.

Tabela 84. Liczba osób chorych na czerniaka leczonych w ramach programów lekowych; dane NFZ

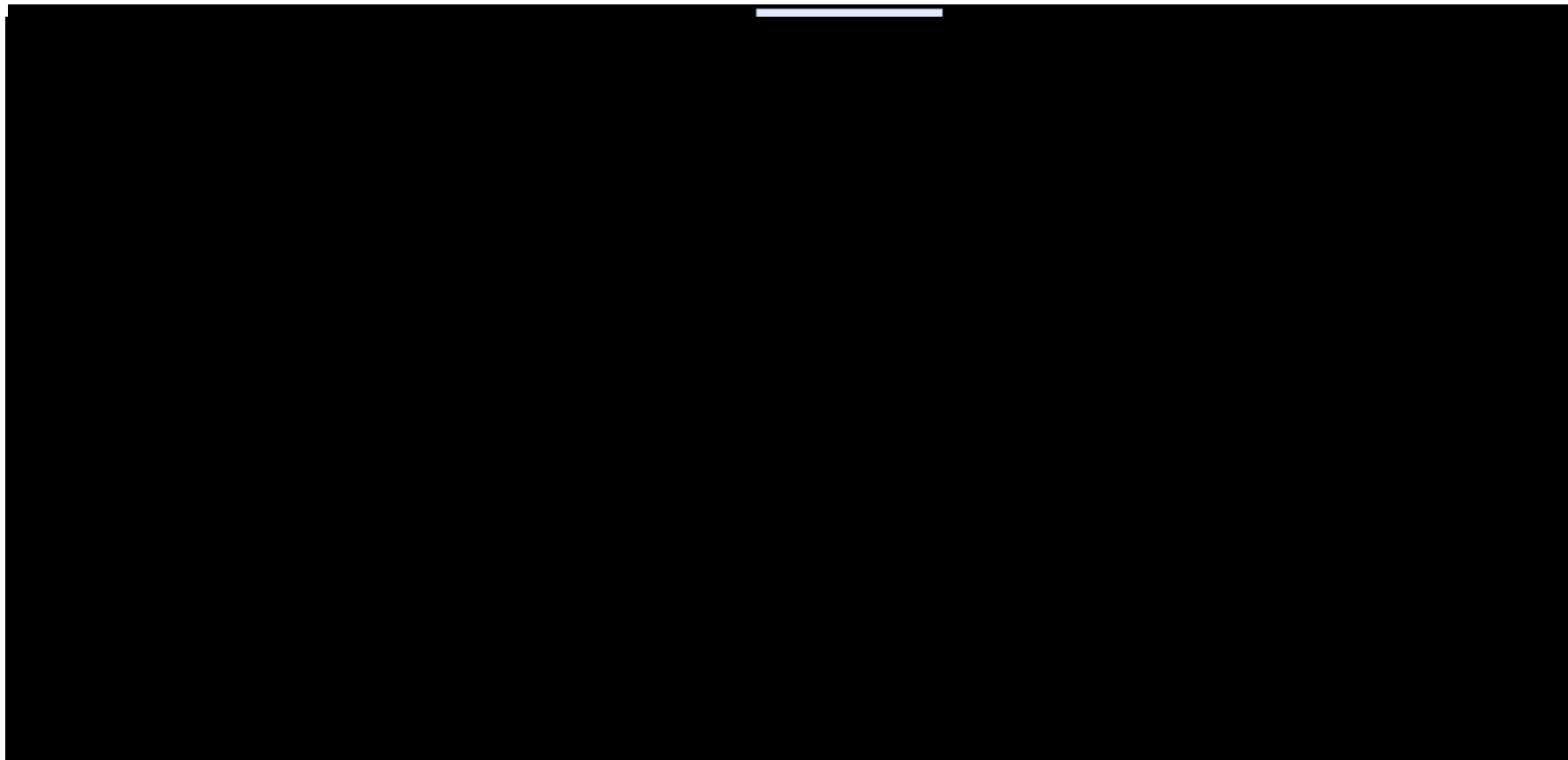
Oddział NFZ	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY (wemurafenib)		PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM
	2013 rok	2014 rok	2014 rok
Centrala NFZ	190	411	94
Suma danych z 14 Wojewódzkich Oddziałów NFZ	142	297	61
Dolnośląski Oddział Wojewódzki	8	22	7
Kujawsko-Pomorski Oddział Wojewódzki	15	22	14
Lubelski Oddział Wojewódzki	12	31	8
Lubuski Oddział Wojewódzki	2	5	0
Łódzki Oddział Wojewódzki	12	21	6
Małopolski Oddział Wojewódzki	13	33	9
Mazowiecki Oddział Wojewódzki	brak danych	brak danych	brak danych
Opolski Oddział Wojewódzki	2	5	0
Podkarpacki Oddział Wojewódzki	4	19	1
Podlaski Oddział Wojewódzki	2	6	3
Pomorski Oddział Wojewódzki	brak danych	brak danych	brak danych
Śląski Oddział Wojewódzki	25	48	5
Świętokrzyski Oddział Wojewódzki	14	16	0
Warmińsko-Mazurski Oddział Wojewódzki	8	10	6
Wielkopolski Oddział Wojewódzki	20	41	0
Zachodniopomorski Oddział Wojewódzki	5	18	2

Tabela zawiera dane udostępnione przez oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia na prośbę Instytutu Arcana Sp. z o.o. (dane otrzymane w dniach od 16.03.2015 do 22.04.2015).

6.5. Przebieg choroby w warunkach polskich – czerniak

Schemat 1.

Populacja chorych na czerniaka z zaznaczoną ścieżką przebiegu choroby w polskiej praktyce klinicznej



6.6. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań liczebności

Tabela 85. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka skóry

	Wersja podstawowa	Wersja minimalna	Wersja maksymalna	Źródła danych oraz uzasadnienie przyjętych wartości
Liczba chorych na czerniaka skóry	3 085 – 3 566 (Tabela 15, str. 33)	Wartość z analizy podstawowej (3 085 – 3 566)	Wartość z analizy podstawowej (3 085 – 3 566)	Prognozy wyznaczone na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26]
Odsetek pacjentów, u których nie istnieje możliwość klasyfikacji stadium zaawansowania	7,2%	10%	7,2%	Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 16, str. 34) Analiza podstawowa: <i>Kuciel-Lisecka 2011</i> [25]; wartość uwzględniająca najdłuższy okres czasu (1996-2007); Wersja minimalna: <i>Hawro 2010</i> [24]; (wartość najaktualniejsza spośród alternatywnych danych) Wersja maksymalna: potencjalna wartość skrajna (0%; założenie, że u wszystkich pacjentów możliwe jest określenie stadium zaawansowania)
Odsetek pacjentów w stadium III	20%	15%	25%	Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 16, str. 34); Analiza podstawowa: średnia arytmetyczna z <i>PTOK 2013</i> [7] i <i>Ługowska 2012</i> [11]; dane najaktualniejsze; Wersja minimalna: <i>PTOK 2013</i> [7]; wartość minimalna spośród danych najaktualniejszych; Wersja maksymalna: <i>Ługowska 2012</i> [11]; wartość największa spośród danych najaktualniejszych
Odsetek pacjentów w stadium IV	5%	5%	14%	Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 16, str. 34); Analiza podstawowa: <i>PTOK 2013</i> [7], <i>Ługowska 2012</i> [11]; dane najaktualniejsze; Wersja minimalna: <i>PTOK 2013</i> [7], <i>Ługowska 2012</i> [11]; wartość z analizy podstawowej w związku z brakiem wartości mniejszej od wartości z analizy podstawowej; Wersja maksymalna: <i>Hawro 2010</i> [24]; wartość najaktualniejsza spośród danych alternatywnych (nie uwzględniono wartości większych, jako wartości wyraźnie większych od wartości z analizy podstawowej)
Odsetek pacjentów nieoperacyjnych w stadium III	60%	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 16, str. 34); Wartość z analizy podstawowej: <i>Ługowska 2012</i> [11]; brak zakresu zmienności; Wersja minimalna i maksymalna: <i>Ługowska 2012</i> [11]; brak zakresu zmienności;
Odsetek pacjentów, u których w I i II stadium zaawansowania wystąpią przerzuty	12,5%	10%	15%	Wartości podane przez eksperta klinicznego (Schemat 1, str. 125); epidemiologiczne (zobacz Tabela 16, str. 34); Analiza podstawowa: średnia z zakresu podanego przez eksperta klinicznego; Wersja minimalna: wartość minimalna z zakresu podanego przez eksperta; Wersja maksymalna: wartość maksymalna z zakresu podanego przez eksperta

Tabela 86. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innej lokalizacji niż skóra i błona śluzowa

	Wersja podstawowa	Wersja minimalna	Wersja maksymalna	Źródła danych oraz uzasadnienie przyjętych wartości
Liczba chorych na czerniaka błon śluzowych	75-86 (Tabela 15, str. 33)	Wartość z analizy podstawowej	Wartość z analizy podstawowej	Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26] oraz publikacji <i>Michalska-Jakubus 2006</i> [21]; zobacz Tabela 15, str. 33.
Odsetek pacjentów, u których nie istnieje	7,2%	10%	7,2%	Z powodu braku danych odpowiadających czerniakowi błony śluzowej, przyjęto wartości przyjęte dla czerniaka skóry; zobacz Tabela 85, str. 126.

	Wersja podstawowa	Wersja minimalna	Wersja maksymalna	
możliwości klasyfikacji stadium zaawansowania				
Odsetek pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych	50%	25%	50%	Analiza podstawowa: na podstawie zagranicznych danych literaturowych <i>Rogers 2008 [8]</i> ; przyjęto wartość dla lokalizacji „ <i>Nosogardło, krtań i zatoki</i> ”, dla której podano szczegółowe dane dotyczące występowania przerzutów (zobacz Tabela 19, str. 36); Wersja minimalna: wartość minimalna spośród odnalezionych danych (<i>Rogers 2008 [8]</i>); zobacz Tabela 19, str. 36; Wersja maksymalna: wartość jak w analizie podstawowej (w związku z brakiem alternatywnych, większych wartości)
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi	20%	20%	20%	Analiza podstawowa: na podstawie zagranicznych danych literaturowych <i>Rogers 2008 [8]</i> ; przyjęto wartość dla lokalizacji „ <i>Nosogardło, krtań i zatoki</i> ”, dla której podano szczegółowe dane dotyczące występowania przerzutów (zobacz Tabela 19, str. 36); Warianty minimalny i maksymalny: wartości jak w analizie podstawowej (w związku z brakiem zakresu zmienności)
Odsetek pacjentów nieoperacyjnych w stadium III	60%	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Z powodu braku danych odpowiadających czerniakowi błony śluzowej, przyjęto wartości przyjęte dla czerniaka skóry; zobacz Tabela 85, str. 126.
Odsetek pacjentów, u których w I i II stadium zaawansowania wystąpią przerzuty	12,5%	10%	15%	Z powodu braku danych odpowiadających czerniakowi błony śluzowej, przyjęto wartości przyjęte dla czerniaka skóry; zobacz Tabela 85, str. 126.

6.7. Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® – wersje oszacowań minimalny i maksymalny

Tabela 87. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® – wersja minimalna oszacowania

Rok	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego – wersja minimalna oszacowania			Łącznie
	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	Czerniaki w innej lokalizacji	
2015	611	27	84	722
2016	630	28	87	745
2017	649	29	89	767
2018	668	30	92	790
2019	687	31	95	812
2020	706	31	97	835

Założenia wariantu minimalnego przedstawiają Tabela 85 (str. 126) oraz Tabela 86 (str. 126).

Szacuje się, że w wersji minimalnej oszacowania liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, w skali roku od 722 do 835 chorych na czerniaka będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 88. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® – wersja maksymalna oszacowania

Rok	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego – wersja minimalna oszacowania			Łącznie
	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	Czerniaki w innej lokalizacji	
2015	1 092	38	117	1 247
2016	1 126	39	120	1 285
2017	1 160	40	124	1 324
2018	1 194	41	127	1 363
2019	1 228	42	131	1 402
2020	1 262	44	135	1 441

Założenia wariantu maksymalnego przedstawiają Tabela 85 (str. 126) oraz Tabela 86 (str. 126).

Szacuje się, że w wersji maksymalnej oszacowania liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®, w skali roku od 1 247 do 1 441 chorych na czerniaka będzie kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®.

6.8. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków

Tabela 89. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków

Okres czasu, którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej
05.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html
04.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6719.html
03.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html
02.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6681.html
01.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6674.html
12.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6661.html Komunikat z 24.06.2015 r. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html Errata z 21.07.2015 r. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6715.html
11.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-listopad-2014-r-,6598.html
10.2014	http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505
09.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-wrzesien-2014-r-,6482.html
08.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-sierpien-2014-r-,6490.html
07.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-lipiec-2014-r-,6498.html
06.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-czerwiec-2014-r-,6307.html
05.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-maj-2014-r-,6272.html
04.2014	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6238.html

Data dostępu do adresów internetowych: 11.08.2015 r.

6.9. Instrukcja przełączenia ustawień modelu na zgodne z analizą wpływu na budżet

W modelu w arkuszu *Model Settings* znajduje się zielony przycisk pozwalający przełączyć podstawowe ustawienia modelu na zgodne z analizą ekonomiczną albo zgodne z analizą wpływu na budżet. Do podstawowych ustawień należą ustawienia dotyczące ustawienia linii leczenia oraz długości leczenia lekami.

Jeśli na przycisku widnieje napis „Set parameters for CUA”



Set parameters for CUA

oznacza to, że obecne ustawienia modelu są zgodne z analizą wpływu na budżet. Wciśnięcie przycisku spowoduje przełączenie ustawień na zgodne z analizą ekonomiczną, a na przycisku pojawi się napis „Set parameters for BIA”.



Set parameters for BIA

Jeśli na przycisku widnieje napis „Set parameters for BIA” oznacza to, że obecne ustawienia modelu są zgodne z analizą ekonomiczną. Wciśnięcie przycisku spowoduje przełączenie ustawień na zgodne z analizą wpływu na budżet, a na przycisku pojawi się napis „Set parameters for CUA”.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM (na podstawie [7, 10]).....	12
Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania (na podstawie [7, 10]).....	13
Tabela 3. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce	15
Tabela 4. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku (na podstawie [18])	15
Tabela 5. Wskaźniki przeżyć względnych według ACS.....	16
Tabela 6. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na czerniaka skóry w Polsce (na podstawie [17,20]).....	17
Tabela 7. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z czerniakiem skóry w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 (na podstawie [23]).....	17
Tabela 8. Wskaźniki przeżyć względnych u amerykańskich pacjentów z czerniakiem skóry , zdiagnozowanych w roku 2006 (na podstawie [12]; dane dla Stanów Zjednoczonych Ameryki).....	18
Tabela 9. Zalecenia postępowania terapeutycznego w czerniakach skóry (na podstawie [7]).....	20
Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).....	21
Tabela 11. Substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ICD-10 C43 (czerniak złośliwy skóry).....	23
Tabela 12. Praktyka kliniczna na podstawie polskiego piśmiennictwa oraz wykazów leków refundowanych.....	24
Tabela 13. Zagregowane wyniki badania ankietowego w zakresie aktualnej praktyki klinicznej (odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia).....	25
Tabela 14. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych	32
Tabela 15. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43), czerniaka błony śluzowej oraz czerniaka w innych lokalizacjach, w latach 2015-2020.....	33
Tabela 16. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry	34
Tabela 17. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka skóry kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.....	35
Tabela 18. Oszacowanie rocznej liczby pacjentów w stadium I i II czerniaka skóry, u których dojdzie do przerzutu	36
Tabela 19. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej	36
Tabela 20. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka błony śluzowej kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego	37
Tabela 21. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego	38
Tabela 22. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®	39
Tabela 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowym programem lekowym; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów	42
Tabela 24. Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego; wyniki badania ankietowego.....	43
Tabela 25. Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego; dane NFZ.....	45
Tabela 26. Zestawienie oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego	45

Tabela 27. Liczebność populacji, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo®, 1. i 2. linia leczenia; wyniki modelowania.....	46
Tabela 28. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	47
Tabela 29. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym; 1. linia leczenia	48
Tabela 30. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu nowym	50
Tabela 31. Wyznaczenie kwoty refundacji za produkt leczniczego Opdivo®	52
Tabela 32. Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych lub chemioterapii	53
Tabela 33. Oszacowanie aktualnych rocznych leczenia chorych na czerniaka w Polsce (perspektywa NFZ)	53
Tabela 34. Zestawienie parametrów dotyczących analizy podstawowej, wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz czasu podawania niwolumabu	54
Tabela 35. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 1. linii z podziałem status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy.....	56
Tabela 36. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 2. linii z podziałem status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy.....	57
Tabela 37. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym (1. i 2. linia leczenia); analiza podstawowa	59
Tabela 38. Inkrementalne wyniki zdrowotne (1. i 2. linia leczenia); analiza podstawowa	59
Tabela 39. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym (1. i 2. linia leczenia); wariant minimalny.....	61
Tabela 40. Inkrementalne wyniki zdrowotne (1. i 2. linia leczenia); wariant minimalny.....	61
Tabela 41. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym (1. i 2. linia leczenia); wariant maksymalny	63
Tabela 42. Inkrementalne wyniki zdrowotne; wariant maksymalny	63
Tabela 43. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF.....	66
Tabela 44. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	66
Tabela 45. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF.....	67
Tabela 46. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	67
Tabela 47. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF.....	70
Tabela 48. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	70
Tabela 49. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF.....	71
Tabela 50. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	71

Tabela 51. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF.....	74
Tabela 52. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	74
Tabela 53. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF.....	75
Tabela 54. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	75
Tabela 55. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	78
Tabela 56. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	78
Tabela 57. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	79
Tabela 58. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	79
Tabela 59. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	82
Tabela 60. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	82
Tabela 61. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	83
Tabela 62. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	83
Tabela 63. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	86
Tabela 64. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	86
Tabela 65. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	87
Tabela 66. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	87
Tabela 67. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne...	90

Tabela 68. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne	90
Tabela 69. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne...	91
Tabela 70. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	91
Tabela 71. Wydatki płatnika publicznego na refundację poszczególnych leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii; analiza podstawowa.....	93
Tabela 72. Wydatki płatnika publicznego na refundację poszczególnych leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii; wariant minimalny analizy podstawowej.....	97
Tabela 73. Wydatki płatnika publicznego na refundację poszczególnych leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii; wariant maksymalny analizy podstawowej.....	101
Tabela 74. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	110
Tabela 75. Wyniki badania ankietowego: liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem oraz liczba pacjentów leczonych niwolumabem (prognozy).....	113
Tabela 76. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600	114
Tabela 77. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600	115
Tabela 78. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)”	116
Tabela 79. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)”	117
Tabela 80. Zachorowania na czerniaka skóry według danych Krajowego Rejestru Nowotworów	118
Tabela 81. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43): zestawienie danych historycznych z lat 1999-2012 oraz prognozy 2013-2020	120
Tabela 82. Liczba osób chorych na czerniaka skóry leczonych w 2013 roku w ramach programów lekowych, w oparciu o dane z uchwał NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ.....	122
Tabela 83. Liczba osób chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych leczonych w 2014 roku w ramach programów lekowych, w oparciu o dane z uchwał NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ	122
Tabela 84. Liczba osób chorych na czerniaka leczonych w ramach programów lekowych; dane NFZ	124
Tabela 85. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka skóry.....	126
Tabela 86. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innej lokalizacji niż skóra i błona śluzowa .	126
Tabela 87. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® – wersja minimalna oszacowania.....	128
Tabela 88. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® – wersja maksymalna oszacowania	128
Tabela 89. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków	129

8. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem	29
Wykres 2. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo®	39
Wykres 3. Liczba chorych na czerniaka kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo® w ramach wnioskowanego programu lekowego; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów	43
Wykres 4. Liczba chorych na czerniaka kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Opdivo® w ramach wnioskowanego programu lekowego; oszacowanie w oparciu o badanie ankietowe	44
Wykres 5. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(+) w scenariuszu istniejącym	49
Wykres 6. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(-) w scenariuszu istniejącym	49
Wykres 7. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(+) w scenariuszu nowym	50
Wykres 8. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów BRAF(-) w scenariuszu nowym	51
Wykres 9. Inkrementalne pacjento-lata życia; analiza podstawowa	58
Wykres 10. Inkrementalne pacjento-lata życia; wariant minimalny	60
Wykres 11. Inkrementalne pacjento-lata życia; wariant maksymalny	62
Wykres 12. Koszty inkrementalne w wariancie z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	64
Wykres 13. Koszty inkrementalne w wariancie bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	65
Wykres 14. Koszty inkrementalne w wariancie z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	68
Wykres 15. Koszty inkrementalne w wariancie bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	69
Wykres 16. Koszty inkrementalne w wariancie z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	72
Wykres 17. Koszty inkrementalne w wariancie bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF	73
Wykres 18. Koszty inkrementalne w wariancie z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	76
Wykres 19. Koszty inkrementalne w wariancie bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	77
Wykres 20. Koszty inkrementalne w wariancie z RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	80
Wykres 21. Koszty inkrementalne w wariancie bez RSS; wariant minimalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	81
Wykres 22. Koszty inkrementalne w wariancie z RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	84

Wykres 23. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; wariant maksymalny; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu.....	85
Wykres 24. Koszty inkrementalne w wariacie z RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne	88
Wykres 25. Koszty inkrementalne w wariacie bez RSS; analiza podstawowa; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne	89
Wykres 26. Zachorowania według kategorii wiekowych w latach 1999-2012 (dane Krajowego Rejestru Nowotworów).....	119
Wykres 27. Liczba zachorowań na czerniak skóry: dane historyczne 1999-2012 oraz prognoza 2013-2020	120

9. PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)
5. Ruka W. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
6. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
7. Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf; data dostępu 28.07.2015.
8. Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5, data dostępu 28.07.2015 r.
9. Treпка S, Rutkowski P, Nowecki Z, Słusznik J. Chirurgia w leczeniu czerniaków. Nowotwory Journal of oncology. 2010;60(1):1-14.
10. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/06.
11. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Int J Health Policy Manag 2012;2:41-47.
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/sect_16_melanoma_skin.pdf; data dostępu 28.07.2015.
13. Czerniak złośliwy skóry. http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html; data dostępu 28.07.2015.
14. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. European Dermatology Forum; European Association of Dermato-Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. Eur J Cancer. 2012;48(15):2375-90.
15. Survival rates for melanoma skin cancer. <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-survival-rates>; data dostępu 28.07.2015.
16. Rutkowski P. Czerniak skóry. Aktualne (2012) wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO). Medycyna praktyczna Onkologia 2013;1:14.
17. Czerniak skóry (CX43). <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43>; data dostępu 28.07.2015.
18. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>; data dostępu 28.07.2015.
19. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf; data dostępu 28.07.2015.

20. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Warszawa 2009. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf; data dostępu 28.07.2015.
21. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiopatogeneza-i-rokowanie.html>; data dostępu 28.07.2015.
22. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 ;49(6):1374-403.
23. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia_Polska.pdf; data dostępu 28.07.2015.
24. Hawro B, Wolny-Łątka M, Błaszczak J, Hudziec P, Szynglarewicz B. (Komitet ds. Epidemiologii.) Czerniak złośliwy skóry, zaawansowanie, rokowanie pięcioletnie. Dolny Śląsk, Europa, świat. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, październik 2010.
25. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. NOWOTWORY Journal of Oncology, 2011, volume 61, Number 4, 344-348.
26. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>; data dostępu 28.07.2015.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
28. NCCN . Guidelines Version 2.2015 Updates. Melanoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf; (wymagane logowanie) data dostępu 28.07.2015.
29. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
30. Marsden JR, Newton-Bishop JA et al. British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63(9):1401-19.
31. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf, data dostępu 28.07.2015.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
33. 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. <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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-lipca-2015-r>. data dostępu 28.07.2015.
34. Załącznik B.48. do Obwieszczenia 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.
35. Załącznik B.59. do Obwieszczenia 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.
36. Załącznik B.72. do Obwieszczenia 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.

37. Załączniki: Zakresy wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach chemioterapii do Obwieszczenia 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.

- [REDACTED]
39. Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, van Akkooi AC, Guchelaar HJ, Louwman MW, Nijsten T, Coebergh JW. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jun;19(6):1453-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1267. Epub 2010 May 25.
40. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52014ii,6041.html>, data dostępu 28.07.2015.
41. 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://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015iii,6350.html>, data dostępu 28.07.2015.
42. Espinosa E, Grob JJ, Dummer R, Rutkowski P, Robert C, Gogas H, Kefford R, Eggermont AM, Martin Algarra S, Hauschild A, Schadendorf D. Treatment algorithms in stage IV melanoma. *Am J Ther.* 2015 Jan-Feb;22(1):61-7.
43. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM, Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012 Jul 9;10:85. doi: 10.1186/1479-5876-10-85.
44. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1239-46. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327. Epub 2011 Feb 22.
45. Stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012r, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/SRP/U_32_382_121126_stanowisko_131_Zelboraf_240mg.pdf, data dostępu 28.07.2015.
46. Rekomendacja nr 170/2014 Prezesa AOTM z dnia 7 lipca 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/105/REK/RP_170_2014_Tafinlar.pdf, data dostępu 28.07.2015.
47. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. Dz.Urz.13.10
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)
50. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)
51. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)
53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.42.
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 13.53).
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

58. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)