

**Terapia skojarzona dabrafenibem  
i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®)  
w leczeniu nieresekcyjnego  
lub przerzutowego czerniaka  
z mutacją BRAF V600**

**Analiza wpływu na budżet**



Warszawa

2015



**Autorzy raportu:**

[REDAKTOWANE] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDAKTOWANE]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE]: zbieranie danych epidemiologicznych
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34,  
kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>12</b>
2.1 Perspektywa analizy .....	12
2.2 Horyzont czasowy .....	12
2.3 Populacja.....	12
2.3.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	12
2.3.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku.....	13
2.3.2.1 Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.....	13
2.3.2.2 Oszacowanie populacji na podstawie danych refundacyjnych.....	14
2.3.2.3 Populacja na podstawie danych NFZ .....	15
2.3.2.4 Oszacowana populacja docelowa przez ekspertów klinicznych.....	16
2.3.2.5 Populacja docelowa na podstawie sprawozdania rocznego NFZ .....	16
2.3.2.6 Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.....	18
2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	18
2.3.4 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	19
2.3.5 Podsumowanie oszacowania populacji .....	19
2.4 Koszty i zużycie .....	20
2.4.1 Koszty leków .....	20
2.4.1.1 Dawkowanie.....	21
2.4.1.2 Współczynnik intensywności dawki.....	21
2.4.2 Pozostałe koszty programu lekowego.....	22
2.4.2.1 Koszty podania leków.....	22
2.4.2.2 Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.....	22

2.4.3	Inne koszty medyczne.....	23
2.5	Czas trwania terapii.....	25
2.6	Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej.....	26
2.7	Dyskontowanie.....	26
2.8	Podsumowanie założeń scenariuszy istniejącego i nowego.....	26
<b>3</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>30</b>
3.1	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego .....	30
3.2	Scenariusz podstawowy .....	32
3.2.1	Wyniki scenariusza istniejącego.....	32
3.2.2	Wyniki scenariusza nowego .....	34
3.2.3	Wyniki analizy inkrementalnej.....	37
3.3	Scenariusz minimalny.....	40
3.3.1	Wyniki scenariusza istniejącego.....	40
3.3.2	Wyniki scenariusza nowego .....	42
3.3.3	Wyniki analizy inkrementalnej.....	45
3.4	Scenariusz maksymalny.....	48
3.4.1	Wyniki scenariusza istniejącego.....	48
3.4.2	Wyniki scenariusza nowego .....	50
3.4.3	Wyniki analizy inkrementalnej.....	53
<b>4</b>	<b>ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE.....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>OGRANICZENIA I Dyskusja.....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie wyników .....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>WNIOSEK.....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>62</b>
9.1	Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej.....	63
9.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	69
9.3	Metaanaliza działań niepożądanych.....	70
9.4	Koszty działań niepożądanych.....	75
9.4.1	Nadciśnienie .....	75
9.4.2	Rak kolczystokomórkowy (w tym rógowiak kolczystokomórkowy).....	89

---

9.4.3	Gorączka.....	90
9.4.4	Wysypka.....	90
9.5	Ankieta dot. kosztów leczenia czerniaka .....	92
9.6	Wyniki ankiety wśród ekspertów w klinicznych.....	93
<b>SPIS TABEL.....</b>		<b>96</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>		<b>99</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>		<b>100</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BRAF	Białkowa kinaza serynowo-treoninowa B-raf
BRAF V600	Oznaczenie mutacji w genie kodującym białkową kinazę serynowo-treoninową B-raf
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMBI-D	Akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną z dabrafenibem
COMBI-V	Akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną z wemurafenibem
CTC	Kryteria toksyczności (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i> )
CZN	Cena z bytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KMSA	Metoda ang. <i>Kaplan-Meier sample average</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression free survival</i> )
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schema</i> )



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) dla pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

### Metody

Populację docelową stanowią pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 kwalifikujący się do programu lekowego terapii skojarzonej.

Ze względu na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne - Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo przedstawiono wydatki z perspektywy pacjentów.

Udziały poszczególnych terapii w leczeniu zostały oszacowane na podstawie prognozy wnioskodawcy.

Dane kosztowe pochodziły ze stron internetowych NFZ i Ministerstwa Zdrowia. Zużycie zasobów zostało określone poprzez ankietę wśród ekspertów klinicznych.

Wyniki analizy oszacowano w oparciu o zadeklarowaną przez wnioskodawcę cenę terapii skojarzonej z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym.

### Wyniki

#### *Perspektywa NFZ*

W scenariusz istniejącym roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] stanowią koszty leków.

W scenariusz nowym z RSS roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [REDAKTOWANO] stanowią koszty leków. Spośród kosztów leków [REDAKTOWANO] to koszt leków w terapii skojarzonej.

Analiza inkrementalna z uwzględnieniem RSS wykazała zwiększenie wydatków płatnika o [REDAKTOWANO]

Brak uwzględnienia RSS prowadzi do znacznego zwiększenia rocznych kosztów leczenia a tym samym wydatków inkrementalnych płatnika.

#### *Perspektywa pacjentów*

W scenariuszu istniejącym roczne koszty wyniosą [REDAKTOWANO]

W scenariuszu nowym roczne koszty wyniosą [REDAKTOWANO]

Analiza inkrementalna wykazała zmniejszenie wydatków [REDAKTOWANO]

#### **Wnioski**

Wprowadzenie do refundacji terapii skojarzonej pozwoli na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Nie tylko rozszerzy to listę dostępnych terapii dla tej grupy pacjentów, ale również poprawi skuteczność leczenia, gdyż zgodnie z wynikami badań terapia skojarzona jest skuteczniejsza niż dotychczas refundowane terapie.

Wydanie zgody na refundację terapii skojarzonej będzie się wiązało ze zwiększonymi wydatkami płatnika w populacji docelowej.

#### **Słowa kluczowe**

Terapia skojarzona, dabrafenib, trametynib, wemurafenib, czerniak, BRAF V600, analiza wpływu na budżet

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) dla pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Wnioskodawca wnosi o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny z bytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”, traktując terapię lekiem Tafinlar jako skojarzoną z lekiem Mekinist. Celem działania wnioskodawcy jest objęcie refundacją łącznie i równoległe obu wskazanych leków w każdej z dawek w ramach w/w programu lekowego. Działania wnioskodawcy zostały poprzedzone przeprowadzeniem randomizowanych badań klinicznych, które jednoznacznie wskazują na zasadność terapeutyczną stosowania u chorych cierpiących na czerniaka leczenia jednocześnie produktem Tafinlar oraz Mekinist. Wnioskodawca stoi, zatem na stanowisku, iż dokonanie tylko łącznej oceny wszystkich wniosków i wydanie dla nich decyzji refundacyjnych obowiązujących w tych samych okresach obowiązywania, zagwarantuje polskim pacjentom pełnię skutecznego leczenia. Szersze uzasadnienie wniosku przedstawiono w piśmie przewodnim zamieszczonym w aneksie do analizy problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.<sup>1</sup>

Tab. 1  
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

<b>Populacja</b>	Pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600
<b>Interwencja</b>	dabrafenib + trametynib
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dabrafenib</li> <li>• wemurafenib</li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego;</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych;</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne.</li> </ul>

<sup>1</sup> PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*)

## 2 METODY

### 2.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* Agencji Oceny Technologii Medycznych „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”<sup>2</sup> Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.<sup>3</sup>

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne - Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wnioskodawca ubiega się o refundację terapii skojarzonej w ramach programu lekowego.

### 2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres 2 lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego zgodnie z horyzontem decyzji wydawanej przez Ministra Zdrowia dla nowych leków (patrz art. 11 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, nie dyskontowano przyszłych kosztów.

### 2.3 Populacja

#### 2.3.1 Populacja obejmująca w wszystkich pacjentów, u których wniośko w ana technologia może być stosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana określa wskazanie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Tafinlar® i Mekinist®.<sup>4</sup> Zgodnie z ChPL terapia skojarzona może być stosowana u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Tym samym populacja określona wskazaniem z ChPL pokrywa się z wnioskowaną populacją docelową (kryteria włączenia do programu lekowego - aneks 9.1). Oszacowanie populacji docelowej opisano w poniższym rozdziale.

## 2.3.2 Populacja docelowa w skazana we wniosku

Populację docelową stanowią pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego określono w projekcie programu zamieszczonym w aneksie (9.1).

Oszacowanie populacji przeprowadzono kilkoma metodami uwzględniającymi dostępne dane. Przyjęte metody i wyniki szacowania opisano w kolejnych rozdziałach.

Spośród oszacowanych wartości do scenariusza podstawowego zostanie wybrana najbardziej wiarygodna.


### 2.3.2.1 Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych

Oszacowanie populacji docelowej zostało wykonane w oparciu o:

- liczbę rozpoznań czerniaka złośliwego w 2012 z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za Wojciechowska 2014;<sup>5</sup>
- odsetek pacjentów z mutacją genu BRAF (średnia na podstawie Lin 2010,<sup>6</sup> Nissan 2011,<sup>7</sup> Fedorenko 2011,<sup>8</sup> Ługowska 2012<sup>10</sup>);
- odsetek pacjentów z czerniakiem III lub IV stopnia (średnia na podstawie Styperek 2012<sup>9</sup> i Ługowska 2012<sup>10</sup>).

Występowanie mutacji BRAF i stopień III lub IV są głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego terapii skojarzonej (porównaj aneks 9.1).

Zgodnie z danymi KRN w Polsce w 2012 roku rozpoznano czerniaka złośliwego u 3 083 osób. Mutację BRAF obserwuje się u 49% osób z czerniakiem (Tab. 2). Pacjenci z czerniakiem w stopniu III lub IV stanowią około 22,6% chorych (Tab. 3). Nie zmniejszono populacji docelowej w oparciu o pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego. Takie podejście wynika z trudności pozyskania wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie odsetka pacjentów spełniających pozostałe kryteria. Założenie można uznać za konserwatywne.

Oszacowana populacja docelowa wyniosła  pacjentów (Ryc. 1).

Tab. 2 Odsetek pacjentów z mutacją BRAF.

Badanie	Odsetek
Lin 2010 <sup>6</sup>	49% (27-70%)*
Nissan 2011 <sup>7</sup>	50%
Fedorenko 2011 <sup>8</sup>	50%
Ługowska 2012 <sup>10</sup>	45%
Średnia	49%

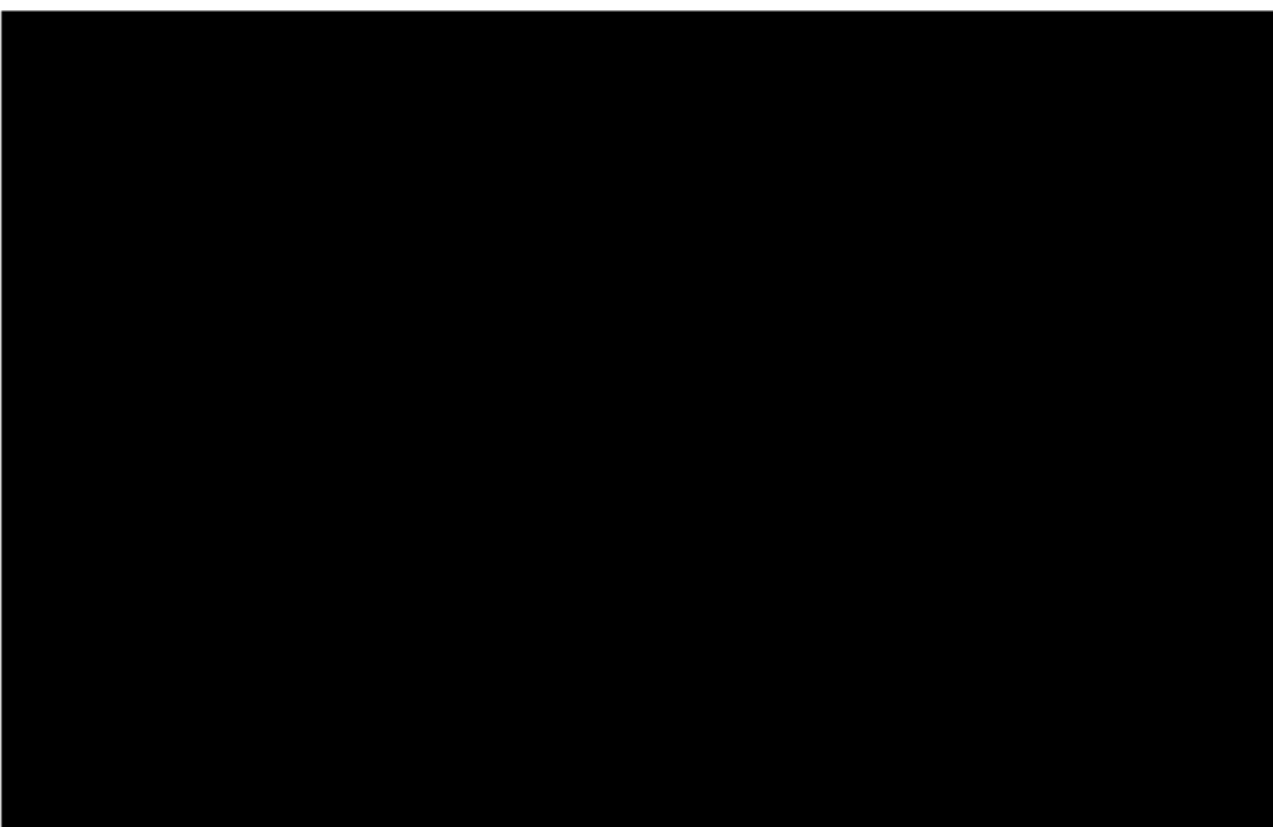
\* oszacowano wartość średnią z raportowanego przedziału

Tab. 3 Odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu III lub IV.

Stopień	Styberek 2012	Łęgowska 2012	Średnia
IA, IB	52,1%	30%	-
IIA, IIB, IIC	32,6%	40%	-
IIIA, IIIB, IIIC	9,7%*	25%	-
IV	5,6%**	5%	-
Suma dla III i IV	15,3%	30%	22,6%

\* włączając IV M1a; \*\* wyłączając IV M1a

Ryc. 1 Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych



### 2.3.2.2 Oszacowanie populacji na podstawie danych refundacyjnych

Populację oszacowano uwzględniając:

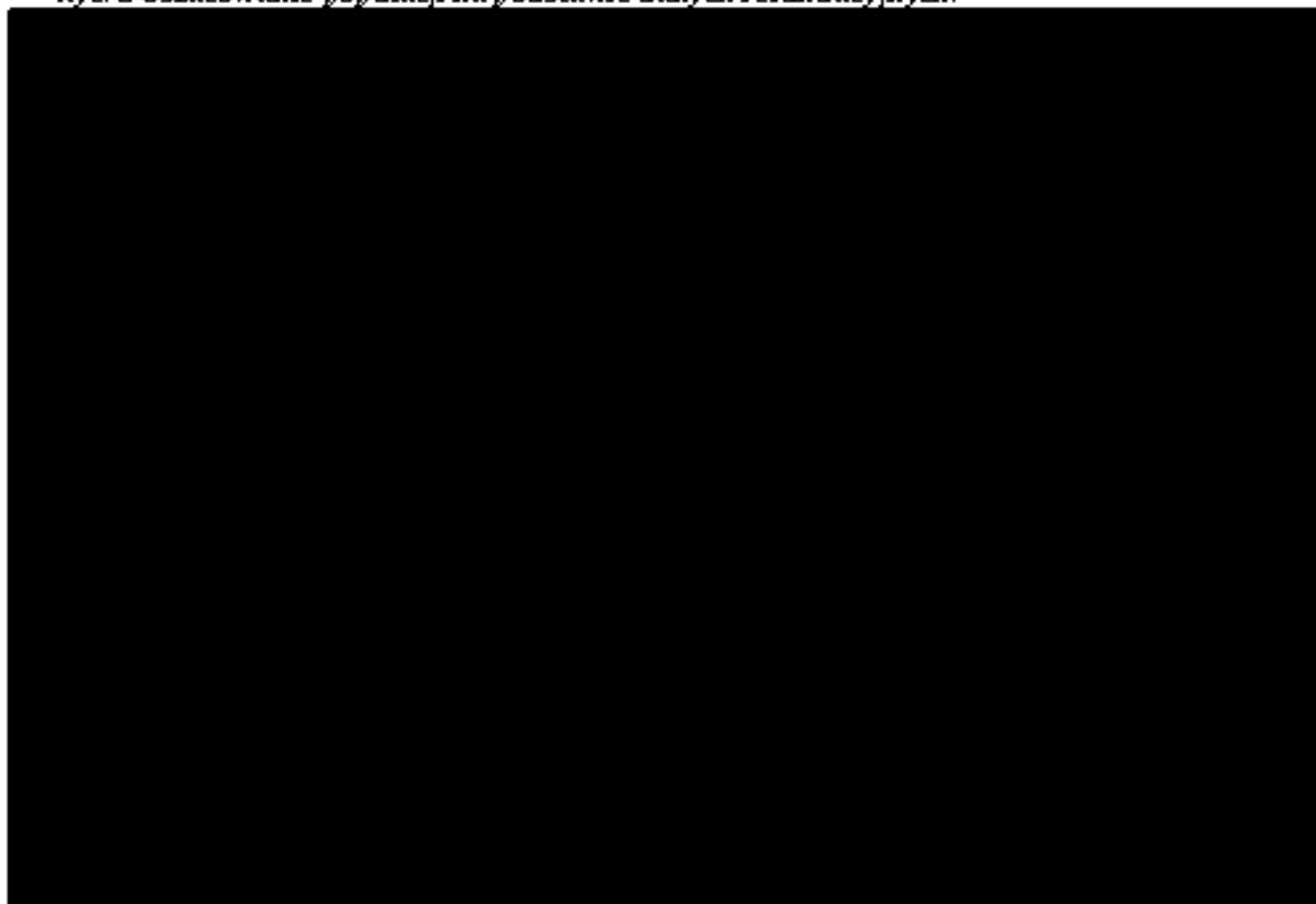
- sprawozdania NFZ o refundacji leków z okresu rocznego od sierpnia 2014 do lipca 2015;<sup>11</sup>
- zarejestrowane dawkowanie wemurafenibu z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf;<sup>12</sup>
- zużycie leku z badania randomizowanego COMBI-V (Robert 2015<sup>13,24</sup>) - względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI);<sup>14</sup>
- medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) na wemurafenibie w badaniu COMBI-V (Robert 2015<sup>13</sup>).

Na podstawie sprawozdań NFZ obliczono roczną liczbę sprzedanych opakowań preparatu Zelboraf (wemurafenibu) od sierpnia 2014 do lipca 2015. Dalsze etapy szacowania populacji szczegółowo przedstawiono na schemacie (Ryc. 2).

Korekta miesięcznej dawki o współczynnik RDI pozwala na uwzględnienie zmian dawkowania leku wynikających z działań niepożądanych a więc rzeczywiste obserwowane zużycie leku. Założono, że średni czas na leczeniu wemurafenibem będzie równy medianie PFS. Takie założenie wynikało z braku w publikacji danych o średnim czasie stosowania wemurafenibu.<sup>13</sup> Zgodnie z treścią programu lekowego wystąpienie progresji, jest głównym kryterium wyłączenia pacjenta z programu.

Populacja oszacowana zgodnie z opisem powyżej wyniosła ■■■■ pacjentów.

**Ryc. 2. Oszacowanie populacji na podstawie danych refundacyjnych.**



### **2.3.2.3 Populacja na podstawie danych NFZ**

Informacja o liczbie zrefundowanych opakowań pojawia się w czerwcu 2013 roku a liczba sprzedanych opakowań stabilizuje się w 2014 roku (od stycznia kiedy to zanotowane jest przerwanie wzrostu liczby refundowanych opakowań wemurafenibu) (patrz Ryc. 3, str. 29).

Zgodnie z opublikowanymi danymi NFZ w 2014 z leczenia wemurafenibem skorzystało 409 pacjentów.<sup>15</sup> Liczba ta obejmuje pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 2014, ale również pacjentów, którzy leczenie rozpoczęli w 2013 i kontynuowali je w 2014 roku.

Zgodnie z danymi NFZ liczba zarejestrowanych pacjentów w programie w 2013 roku wynosiła 190.<sup>15</sup> Większość z nich została zakwalifikowana pod koniec roku, co wynika z trendu wzrostowego refundacji wemurafenibu w 2013 roku. Zakładając, że średni czas leczenia pacjenta wynosi 7,3 miesiąca (za medianą PFS na wemurafenibie w badaniu Robert 2015<sup>17</sup>) można wnioskować, że większość pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 2013 roku otrzymała wemurafenib także w 2014 roku.

Tym samym liczba 409 pacjentów jest większa niż rzeczywista roczna liczbie pacjentów w programie.

#### **2.3.2.4 O szacowana populacja docelowa przez ekspertów klinicznych**

Populację docelową pacjentów szacowali również eksperci kliniczni. W analizie weryfikacyjnej dla preparatu Tafinlar® Profesor Joanna Maj wskazuje na 300-350 pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorem BRAF. Prof. Maciej Krzakowski wskazuje, że 150 chorych/rocznie kwalifikuje się do leczenia dabrafenibem. Kryteria włączenia do programu lekowego dabrafenibu są podobne do kryteriów włączenia do programu dla terapii skojarzonej.

**Tab. 4 Populacja docelowa – oszacowania ekspertów klinicznych.<sup>16</sup>**

Ekspert	Wskazana liczba pacjentów	Opis populacji
Prof. dr prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	150	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia dabrafenibem: na podstawie wskaźników epidemiologicznych, częstości występowania mutacji BRAF oraz przeciwwskazań do stosowania leku.
Profesor Joanna Maj, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	300-350	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia dabrafenibem lub innym inhibitorem BRAF: na podstawie liczby zgonów z powodu czerniaka, częstości występowania mutacji BRAF.

#### **2.3.2.5 Populacja docelowa na podstawie sprawozdania rocznego NFZ**

W rocznym sprawozdaniu NFZ z 2014 podano liczbę osób, którym udzielono świadczeń w ramach programu lekowego leczenia czerniaka złośliwego skóry w jednostkach realizujących program lekowy. Liczby osób zostały zsumowane co pozwoliło uzyskać liczbę 449 osób. Znacznym ograniczeniem tych danych jest możliwość raportowania tej samej osoby w ramach kilku jednostek.



**Tab. 5 Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach programu lekowego leczenia czerniaka złośliwego skóry w 2014 roku.** <sup>17</sup>

Kod	Nazwa	Jednostka	Liczba osób
03.0000.348.02	PROGRAM LEKOWY – LECZENIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY	Poradnia onkologiczna	84
		Poradnia chemioterapii	78
		Ambulatorium ogólne	19
		Oddział onkologiczny	159
		Oddział onkologii klinicznej/chemioterapii	109
SUMA			449

### 2.3.2.6 Podsumowanie oszacowania populacji docelowej

Tab. 6 Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.

Sposób szacowania	Oszacowana populacja docelowa	Opis	Komentarz
Na podstawie opinii ekspertów	Prof. Krzakowski: 150 Prof. Maj: 300-350	Rozdział 2.3.2.3	[Redacted]
Na podstawie danych o refundacji preparatu Zelboraf (vemurafenib)	[Redacted]	Rozdział 2.3.2.1	[Redacted]
Na podstawie danych epidemiologicznych	[Redacted]	Rozdział 2.3.2.1	[Redacted]
Na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów korzystających z vemurafenibu w 2014	409	Rozdział 2.3.2.3	[Redacted]
Na podstawie rocznego sprawozdania NFZ z 2014 roku o liczbie osób, którym udzielono świadczenia w ramach programu lekowego w podziale na jednostki	449	Rozdział 2.3.2.5	[Redacted]

### 2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

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

<sup>18</sup> Do określenia populacji, w

której wnioskowana technologia będzie stosowana wykorzystano prognozę wnioskodawcy. [REDACTED]

Tab. 7 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej na podstawie prognozy wnioskodawcy.

	I rok	II rok
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek populacji docelowej na terapii skojarzonej	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.3.4 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozytywną opinię o stosowaniu dabrafenibu w terapii skojarzonej z trametynibem 23 lipca 2015 roku.<sup>19</sup> Z uwagi na niedawną rejestrację terapii skojarzonej, duży koszt leczenia oraz refundację wemurafenibu i dabrafenibu, wydaje się mało prawdopodobne by terapia skojarzona była obecnie stosowana w Polsce.

### 2.3.5 Podsumowanie oszacowania populacji

W Tab. 8 zamieszczono zestawienie wyników oszacowań populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dt. minimalnych wymagań.<sup>5</sup>

Tab. 8 Podsumowanie oszacowań rocznej liczebności populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dt. minimalnych wymagań.

Definicja populacji	Liczebność populacji	Rozdział z opisem oszacowania
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]	2.3.1
Populacja docelowa, wskazana we wniosku: Scenariusz podstawowy Scenariusz minimalny Scenariusz maksymalny	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	2.3.2
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	2.3.4
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej (odsetek populacji docelowej)	[REDACTED] [REDACTED]	2.3.3

\* jak populacja docelowa

## 2.4 Koszty i zużycie

### 2.4.1 Koszty leków

Koszt terapii skojarzonej oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez wnioskodawcę. Koszt terapii skojarzonej oszacowano również w wersji z uwzględnieniem łączonego instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla leku Tafinlar®/Mekinist® stanowiącego propozycję wnioskodawcy.

Koszt dabrafenibu (monoterapia) i wemurafenibu obliczono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 28 października 2015 roku.<sup>20</sup> Do modelu wprowadzono koszt za dzień terapii (Tab. 10).

Tab. 9 Koszt terapii skojarzonej na podstawie deklaracji wnioskodawcy.

Opakowanie	Cena zbytu netto (CZN) za opakowanie [zł]	CZN za dzień terapii bez RSS [zł]	CZN za dzień po RSS [zł]	% RSS dla kosztu NFZ	Cena hurtowa za dzień terapii bez RSS [zł]	Koszt dla NFZ za dzień terapii po RSS [zł]
<b>Dabrafenib</b>						
Tafinlar 50 mg x 28	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Tafinlar 50 mg x 120	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Tafinlar 75 mg x 28	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Tafinlar 75 mg x 120	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Średnia arytmetyczna dla preparatu Tafinlar®					██████	██████
<b>Trametinib</b>						
Mekinist 0,5 mg x 30	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Mekinist 2 mg x 30	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Średnia arytmetyczna dla preparatu Mekinist®					██████	██████
Średni koszt dawki dziennej terapii skojarzonej					██████	██████

**Tab. 10 Koszt dawki dabrafenibu (w monoterapii) i wemurafenibu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.<sup>20</sup>**

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt za dawkę dzienną [zł]*
<b>Dabrafenib</b>					
Tafmlar	5909991078584	Tabletki 50 mg x 28	5386,44	0	1 154,24
Tafmlar	5909991078591	Tabletki 50 mg x 120	23084,71	0	1 154,24
Tafmlar	5909991078607	Tabletki 75 mg x 28	8079,65	0	1 154,24
Tafmlar	5909991078645	Tabletki 75 mg x 120	34627,07	0	1 154,24
Średnia arytmetyczna					<b>1 154,24</b>
<b>Wemurafenib</b>					
Zelboraf	5909990935581	Tabletki 240 mg x 56	9412,20	0	<b>1 344,60</b>

\* dawka zgodnie z opisaną w Tab. 11, tj. 300 mg/dzień dla dabrafenibu oraz 1920 mg/dzień dla wemurafenibu

#### 2.4.1.1 Dawkowanie

Dawkowanie leków w modelu jest zgodne z opisanym w programach lekowych (Tab. 11).

**Tab. 11 Dawkowanie porównywanych interwencji.**

Interwencja	Sposób podania	Dawki
Terapia skojarzona	Doustnie	Dabrafenib: 300 mg/dzień Trametynib: 2 mg/dzień
Wemurafenib	Doustnie	1920 mg/dzień
Dabrafenib	Doustnie	300 mg/dzień

#### 2.4.1.2 Współczynnik intensywności dawki

Dawka leków jest korygowana o współczynnik względnej intensywności dawki - RDI (ang. *relative dose intensity*). Współczynnik ten pozwala na uwzględnienie zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu związanych z występującymi działaniami niepożądanymi. Dane do oszacowania RDI pochodzą z badań skuteczności leków. RDI wyznaczono poprzez iloraz skumulowanej zastosowanej dawki i oszacowanej skumulowanej planowanej dawki.

Skumulowane dawki zostały oszacowane metodą *Kaplan-Meier sample average* (KMSA). Skumulowana zastosowana dawka to suma z całego horyzontu badania wyników mnożenia prawdopodobieństwa bycia na terapii w danym dniu i średniej dawki stosowanej w tym dniu. Skumulowana planowana dawka została oszacowana w analogiczny sposób z tym, że stosowane dawki były zgodne z projektem badania.

Tab. 1.2 Współczynnik względnej intensywności dawki (RDI).

Terapia	RDI dla dawki leków	Źródło
Terapia skojarzona: dabrafenib	0,87	Badanie COMBI-V
Terapia skojarzona: trametynib	0,92	Badanie COMBI-V
Wemurafenib	0,80	Badanie COMBI-V
Dabrafenib	0,88	COMBI-V i COMBI-D: RDI dla terapii skojarzonej w badaniu COMBI-V razy iloraz między dabrafenibem a terapią w badaniu COMBI-D

## 2.4.2 Pozostałe koszty programu lekowego

### 2.4.2.1 Koszty podania leków

Za koszt podania leków przyjęto koszt porady związanej z wydaniem leku raz na miesiąc (1 miesiąc = 30 dni).

Tab. 1.3 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym<sup>21</sup>

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.4.2.2 Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym wemurafenibu i dabrafenibu określa zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2015/DGL. Zapisy programu odnośnie diagnostyki i monitorowania dla dabrafenibu i proponowanego programu dla terapii skojarzonej są zbliżone. Stąd też dla terapii skojarzonej przyjęto wartość dla dabrafenibu.<sup>21</sup>

**Tab. 14 Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym<sup>21</sup>**

Terapia	Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt roczny[zt]*	Koszt miesięczny [zt]
Wemurafenib	5.08.08.0000055	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry [program lekowy dla wemurafenibu]	101,44	5274,88	439,57
Dabrafenib	5.08.08.0000080	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)	116,60	6063,20	505,27
Terapia skojarzona	Jak dla dabrafenibu			6063,20	505,27

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.4.3 Inne koszty medyczne

Inne koszty medyczne ponoszone na pacjentów będących w stanie klinicznym opisanym we wniosku to działania niepożądane leków. Koszt leczenia działań niepożądanych został oszacowany na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych określono na podstawie wyników badań klinicznych. Uwzględniono działania niepożądane stopnia 3 lub 4 z uwagi na ich znaczący wpływ na zdrowie pacjentów i koszty. Założono, że działanie niepożądane występuje raz. Takie założenie wynika z postępowania klinicznego, zapisów ChPL oraz zapisów programów lekowych, wskazujących na konieczność zakończenia leczenia w przypadku utrzymującej się/ nawracającej nieakceptowalnej toksyczności powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*).

W modelu uwzględniono działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia, dla których różnica w prawdopodobieństwie wyniosła  $\geq 5\%$  pomiędzy interwencją a grupą kontrolną w jednym z badań uwzględnionych w analizie klinicznej (Tab. 16). Na podstawie danych zgromadzonych w Tab. 16 oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (patrz Tab. 15) poprzez połączenie danych z kilku badań (metaanaliza danych bez grupy kontrolnej wykonana w programie StatsDirect - patrz aneks 9.3).

Tab. 15 Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wprowadzone do modelu.

Działanie niepożądane	Terapia skojarzona*	Wemurafenib	Dabrafenib*
Źródło	COMBI-V, COMBI-D, BRF113220	COMBI-V	COMBI-D, BRF113220
N	614	349	264
Nadciśnienie	■	■	■
Rak kłoczystokomórkowy (w tym rógawiak kłoczystokomórkowy)	■	■	■
Garączka	■	■	■
Wysypka	■	■	■

\* na podstawie wyników metaanalizy proporcji (patrz 9.3)

Tab. 16 Działania niepożądane ≥3 stopnia zarejestrowane w badaniach klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej spełniające kryterium włączenia.

	COMBI-V		COMBI-D		BRF113220	
	Terapia skojarzona	Wemurafenib	Terapia skojarzona	Dabrafenib	Terapia skojarzona	Dabrafenib
N	350	349	209	211	55	53
Nadciśnienie	13,71%	9,17%	3,83%	4,74%	1,82%	0,00%
Rak kłoczystokomórkowy (w tym rógawiak kłoczystokomórkowy)	1,43%	17,19%	1,91%	3,79%	5,45%	16,98%
Garączka	4,29%	0,57%	5,74%	1,90%	5,45%	0,00%
Wysypka	1,14%	8,60%	0,00%	0,95%	0,00%	0,00%

Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie (patrz aneks 9.6)<sup>22</sup> oraz po uzupełnieniu informacji na spotkaniu z ekspertami.<sup>18</sup> Wyniki oszacowań podsumowano w Tab. 17. Szczegółowo oszacowanie opisano w aneksie 9.4.



Tab. 17 Koszt leczenia działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia oszacowany na podstawie zużycia wskazanego przez ekspertów klinicznych.<sup>18,22</sup>

Działanie niepożądane	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy pacjenta [zł]
Nadciśnienie (szczegóły oszacowania w rozdziale 9.4.1)	<p>Tab. 50</p> <p>Tab. 48</p>	■	■
Rak kolczystokomórkowy (w tym rógowiak kolczystokomórkowy) (szczegóły oszacowania w rozdziale 9.4.2)	■	■	■
Gorączka (szczegóły oszacowania w rozdziale 9.4.3)	■	■	■
Wysypka (szczegóły oszacowania w rozdziale 9.4.4)	■	■	■

## 2.5 Czas trwania terapii

Założono, że średni czas stosowania terapii będzie równy medianie PFS. Takie założenie wynikało z braku w publikacjach danych o średnim czasie stosowania leków.<sup>13,23,24</sup>

Zgodnie z treścią programu lekowego wystąpienie progresji, jest głównym kryterium wyłączenia pacjenta z programu.

Czas trwania terapii skojarzonej i wemurafenibu określono na podstawie wyników badania COMBI-V,<sup>24</sup> natomiast czas leczenia dabrafenibem na podstawie wartości z badania COMBI-D.<sup>23</sup> Dane zamieszczono w Tab. 18.

**Tab. 18 Przeżycie wolne od progresji w badaniu COMBI-V i COMBI-D.<sup>19,23,24</sup>**

Terapia	Mediana PFS	Źródło
Terapia skojarzona	12,6	COMBI-V
Wemurafenib	7,3	COMBI-V
Dabrafenib	8,8	COMBI-D*

\* mediana PFS dla ramienia z terapią skojarzoną wyniosła 11 miesięcy, a więc jest zbliżona do mediany PFS dla terapii skojarzonej z badania COMBI-V

## 2.6 Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Podczas terapii skojarzonej podaje się dabrafenib oraz trametynib. Obecnie dabrafenib jest refundowany, tym samym nie jest konieczne tworzenie odrębnej grupy limitowej dla tego leku a jedynie rozszerzenie wskazania o możliwość stosowania leku w ramach terapii skojarzonej.

Trametynib nie jest obecnie refundowany. Z uwagi na jego wskazanie (do stosowania w terapii skojarzonej), inny mechanizm działania (niż dabrafenib i wemurafenib) oraz inną skuteczność w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem powinien się on znaleźć w odrębnej grupie limitowej.

## 2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania.

## 2.8 Podsumowanie założeń scenariuszy istniejącego i nowego

Wyniki scenariusza istniejącego i nowego przedstawiono w trzech wariantach zróżnicowanych w zależności od liczebności populacji docelowej. Wyróżniono:

- scenariusz podstawowy [redacted];
- scenariusz minimalny [redacted];
- scenariusz maksymalny [redacted].

### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni obecnie refundowanymi lekami. Dabrafenib jest refundowany od lipca 2015. [REDACTED]

[REDACTED]<sup>24</sup> co potwierdzono sprawdzając Informator o zawartych umowach dostępny na stronie NFZ (19 września 2015).<sup>25</sup> Nie ma możliwości oszacowania rzeczywistych wydatków NFZ na refundację leków w programie dabrafenibu oraz na realizację tego programu z uwagi na brak danych z komunikatów DGL o liczbie zrefundowanych opakowań leku od października do listopada 2015. Z uwagi na powyższe do określenia udziałów wemurafenibu i dabrafenibu w terapii wykorzystano prognozę wnioskodawcy.

Zgodnie z zapisem programów lekowych wemurafenib oraz dabrafenib nie mogą być stosowane u pacjentów z wcześniejszym leczeniem farmakologicznym z powodu czerniaka skóry z wyjątkiem uzupełniającego leczenia (w tym immunoterapii). Takiego ograniczenia nie ma w zapisie propozycji programu lekowego dla terapii skojarzonej, co może sugerować szerszą populację docelową dla terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią.

Wemurafenib został wpisany na listę refundacyjną w marcu 2013, natomiast opisane wyżej ograniczenie wprowadzono do programu dopiero od marca 2015 roku. Przeanalizowano wpływ tego ograniczenia na sprzedaż opakowań wemurafenibu. Porównanie średniej miesięcznej liczby zrefundowanych opakowań przed i po wprowadzeniu ograniczenia do programu wskazuje na brak zauważalnego wpływu modyfikacji programu na refundację preparatu Zelboraf (Tab 19).<sup>25</sup>

**Tab. 19 Zmiana średniej miesięcznej liczby sprzedawanych opakowań preparatu Zelboraf przed i po wprowadzeniu ograniczenia do programu lekowego. Oszacowanie własne na podstawie danych NFZ<sup>25</sup>**

Okres	Średnia liczba zrefundowanych opakowań	Zmiana względem okresu przed wprowadzeniem ograniczenia
Przed wprowadzeniem ograniczenia: Luty 2014-July 2015 (ok. roku) †	663	-
Po wprowadzeniu ograniczenia: Kwiecień 2015-sierpień 2015*	654	-1%

\* pominięto marzec 2015 z uwagi na anomalię nagłego spadku liczby zrefundowanych opakowań, co mogło być związane ze spodziewanymi zmianami w programie lekowym, tj. przesunięciem refundacji na wcześniejsze miesiące; † wybrano okres z uwagi na fluktuacje refundacji i spodziewaną większą liczbę opakowań pod koniec roku; z oszacowań został wyliczony okres wzrostu liczby zrefundowanych opakowań (do stycznia 2014) (patrz Ryc. 3)

Można domniemywać, że wprowadzone ograniczenie do zapisu programu lekowego spowodowało zmianę ścieżki terapeutycznej pacjentów (pominięcie wcześniejszej terapii). Przesunięcie stosowania wemurafenibu do I linii leczenia, pozwala na

skorzystanie z wemurafenibu wszystkim chorym spełniającym kryteria włączenia do programu

Udział terapii w leczeniu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 20 Udział terapii skojarzonej, wemurafenibu i dabrafenibu w leczeniu populacji docelowej. Prognoza zleceniodawcy. Scenariusz istniejący.

Terapia	Odsetek populacji docelowej na terapii	
	I rok	II rok
Terapia skojarzona	■	■
Wemurafenib	■	■
Dabrafenib	■	■

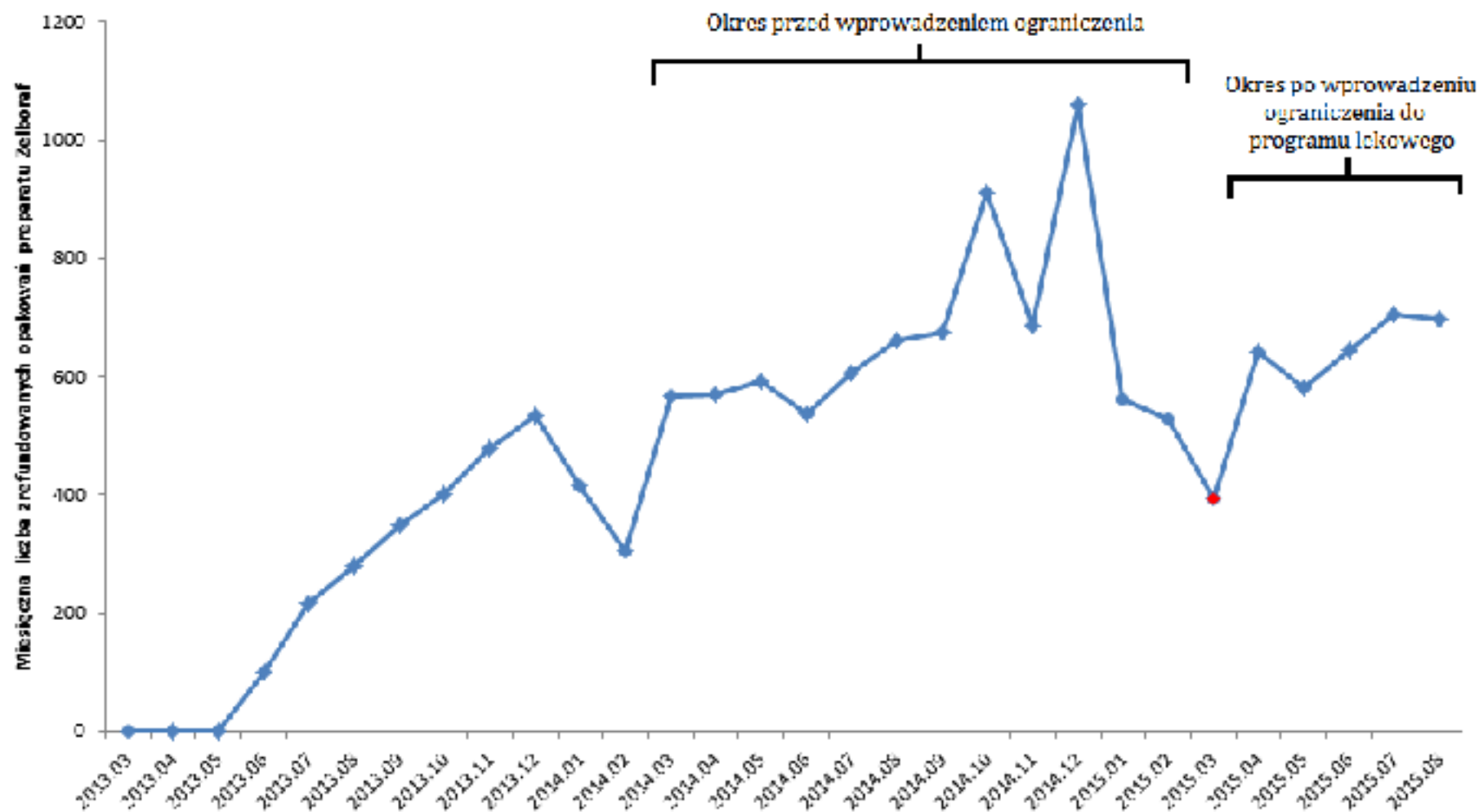
#### Scenariusz nowy

■  
■  
■  
■  
■  
■  
■<sup>18</sup> Do określenia populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana wykorzystano prognozę wnioskodawcy, ■  
■ (Tab. 7), co jest zbieżne z opinią ekspertów.

Tab. 21 Udział terapii skojarzonej, wemurafenibu i dabrafenibu w leczeniu populacji docelowej. Prognoza zleceniodawcy. Scenariusz nowy.

Terapia	Odsetek populacji docelowej na terapii	
	I rok	II rok
Terapia skojarzona	■	■
Wemurafenib	■	■
Dabrafenib	■	■

Ryc. 3 Miesięczna liczba zrefundowanych opakowań preparatu Zelboraf od momentu wprowadzenia do refundacji (Źródło: dane NFZ).



Czerwony punkt wskazuje moment wprowadzenia ograniczenia do programu lekowego; kłamiarami zaznaczono okresy, dla których oszacowano średnią miesięczną liczbę sprzedanych opakowań do oceny wpływu ograniczenia na refundację preparatu Zelboraf

## 3 WYNIKI

### 3.1 Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Płatnik nie ponosi kosztów terapii skojarzonej z uwagi na obecny brak finansowania tej technologii ze środków publicznych.

Na podstawie danych (do lipca 2015) ze strony NFZ oszacowano roczne wydatki na program lekowy wemurafenibu, który jest realizowany w populacji docelowej. Od lipca 2015 w populacji docelowej jest również refundowany dabrafenib w monoterapii

],<sup>19</sup> co potwierdzono sprawdzając Informator o zawartych umowach dostępny na stronie NFZ (19 września 2015).<sup>26</sup> Po ponownym sprawdzeniu informatora o umowach w dniu 25.11.2015 stwierdzono występowanie kontraktów na realizację programu od października 2015.<sup>27</sup> Nie ma możliwości oszacowania rzeczywistych wydatków NFZ na refundację leków w programie dabrafenibu oraz na realizację tego programu z uwagi na brak danych z komunikatów DGL o liczbie zrefundowanych opakowań leku od października do listopada 2015.

Stan kliniczny opisany we wniosku to stan, w którym pacjent kwalifikuje się do programu lekowego. Opuszczenie programu lekowego jest wynikiem zmiany stanu klinicznego pacjenta, z tego względu w oszacowaniach rocznych wydatków płatnika pominięto koszty występujące po wyłączeniu z programu lekowego (koszty II linii i po progresji). Nie zidentyfikowano znaczących kosztów poza programem lekowym, które pojawiają się w czasie udziału pacjenta w programie lekowym z wyjątkiem działań niepożądanych. Tym samym w ramach aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego w stanie klinicznym opisanym we wniosku uwzględniono:

- koszty programu lekowego:
  - o leków;
  - o diagnostyki i monitorowania pacjentów;
- koszty działań niepożądanych stosowanego leku.

Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 23.

Tab. 22 Roczne koszty refundacji wemurafenibu na podstawie danych NFZ z okresu od sierpnia 2014 do lipca 2015.<sup>11,20</sup>

Nazwa	Limit za opakowanie [zł]	Roczna liczba zrefundowanych opakowań †	Roczna wartość refundacji [zł] †	Oszacowana roczna wartość refundacji na podstawie limitu z obwieszczenia <sup>20</sup> i liczby zrefundowanych opakowań [zł]
Zelboraf 56 tabletek po 240 mg	9 412,20	8 047,494501	58 025 608,52	75 744 627,74

†na podstawie danych o refundacji od sierpnia 2014 do lipca 2015;<sup>11</sup> \* patrz 2.3.2.2

Tab. 23 Aktualne roczne wydatki NFZ na pacjentów w stanie klinicznym opisanym we wniosku.

Nazwa kosztu	Koszt roczny dla populacji ■ pacjentów [zł] §
Koszt leków*	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym †	■
Koszt działań niepożądanych ‡	■
Koszt całkowity	■

\* uwzględniono roczną wartość refundacji zgodnie z danymi NFZ; † czas leczenia jak mediana PFS dla wemurafenibu; ‡ liczba pacjentów pomnożona o sumę iloczynów odsetków pacjentów z działaniem niepożądanym i kosztów działań niepożądanych; § za oszacowaniem zamieszczonym w rozdziale 2.3.2.1.

## 3.2 Scenariusz podstawowy

### 3.2.1 Wyniki scenariusza istniejącego

W scenariuszu istniejącym roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] stanowią koszty leków (Tab. 24).

Z perspektywy pacjentów roczne koszty wyniosą [redacted] (Tab. 25).

Tab. 24 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz podstawowy, analiza z RSS i bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]



Tab. 25 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz podstawowy, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.2.2 Wyniki scenariusza nowego

W scenariusz nowym z RSS roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] stanowią koszty leków. Spośród kosztów leków [redacted] to koszt leków terapii skojarzonej (Tab. 27).

Brak RSS znacznie zwiększa koszty leków terapii skojarzonej a tym samym całkowite roczne koszty leczenia (Tab. 26).

Z perspektywy pacjentów roczne koszty wyniosą [redacted] (Tab. 28).

Tab. 26 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz podstawowy, bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 2.7 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz podstawowy, z RSS, perspektywa NFZ.**

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

Tab. 2B Wyniki scenariusza nowego: scenariusz podstawowy, z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.2.3 Wyniki analizy inkrementalnej

Analiza inkrementalna z uwzględnieniem RSS wykazała zwiększenie wydatków płatnika o [redacted], [redacted] u. Pozostałe zwiększenie kosztów wynika z wydłużenia czasu bez progresji na terapii skojarzonej a tym samym wydłużenia czasu przebywania w programie (Tab. 30).

Brak uwzględnienia RSS prowadzi do znacznego zwiększenia wydatków inkrementalnych płatnika (Tab. 29).

Z perspektywy pacjentów stwierdzono zmniejszenie wydatków o [redacted] (Tab. 31).

**Tab. 29 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy, analiza bez RSS, perspektywa NFZ.**

	[rok	[[rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]

Tab. 30 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy, analiza z RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

**Tab. 31 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.**

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.3 Scenariusz minimalny

#### 3.3.1 Wyniki scenariusza istniejącego

W scenariuszu istniejącym roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] [redacted] u stanowią koszty leków (Tab. 32).

Z perspektywy pacjentów roczne koszty wyniosą [redacted] (Tab. 33).

Tab. 32 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz minimalny, analiza z RSS i bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]



Tab. 33 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz minimalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.3.2 Wyniki scenariusza nowego

W scenariusz nowym z RSS roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] z czego [redacted] stanowią koszty leków. Spośród kosztów leków [redacted] to koszt leków w terapii skojarzonej (Tab. 35).

Brak RSS znacznie zwiększa koszty leków w terapii skojarzonej a tym samym całkowite roczne koszty leczenia (Tab. 34).

Z perspektywy pacjentów roczne koszty wyniosą [redacted] (Tab. 36).

Tab. 34 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz minimalny, bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 35 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz minimalny, z RSS, perspektywa NFZ.**

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

Tab. 36 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz minimalny, z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.3.3 Wyniki analizy inkrementalnej

Analiza inkrementalna z uwzględnieniem RSS wykazała zwiększenie wydatków płatnika o [REDACTED] (Tab. 38).

Brak uwzględnienia RSS prowadzi do znacznego zwiększenia wydatków inkrementalnych płatnika (Tab. 37).

Z perspektywy pacjentów stwierdzono zmniejszenie wydatków o [REDACTED] (Tab. 39).

Tab. 37 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny, analiza bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja stosująca wemurafenib	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja stosująca dabrafenib	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków ogółem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 3B Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny, analiza z RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

Tab. 39 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.4 Scenariusz maksymalny

#### 3.4.1 Wyniki scenariusza istniejącego

W scenariuszu istniejącym roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] z czego [redacted] stanowią koszty leków (Tab. 40).

Z perspektywy pacjentów roczne koszty wyniosą [redacted] (Tab. 41).

Tab. 40 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz maksymalny, analiza z RSS i bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty początkowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty początkowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty początkowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty początkowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]



**Tab. 41 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz maksymalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.**

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.4.2 Wyniki scenariusza nowego

W scenariuszu nowym z RSS roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] stanowią koszty leków. Spośród kosztów leków [redacted] to koszt leków w terapii skojarzonej (Tab. 43).

Brak RSS znacznie zwiększa koszty leków w terapii skojarzonej a tym samym całkowite roczne koszty leczenia (Tab. 42).

Z perspektywy pacjentów roczne koszty wyniosą [redacted] (Tab. 44).

Tab. 42 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz maksymalny, bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca wemurafenib	[redacted]	[redacted]
Populacja stosująca dabrafenib	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 43 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz maksymalny, z RSS, perspektywa NFZ.**

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

Tab. 44 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz maksymalny, z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

### 3.4.3 Wyniki analizy inkrementalnej

Analiza inkrementalna z uwzględnieniem RSS wykazała zwiększenie wydatków płatnika o [REDACTED] (Tab. 46).

Brak uwzględnienia RSS prowadzi do znacznego zwiększenia wydatków inkrementalnych płatnika (Tab. 45).

Z perspektywy pacjentów stwierdzono zmniejszenie wydatków [REDACTED] (Tab. 47).

Tab. 45 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny, analiza bez RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja stosująca wemurafenib	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja stosująca dabrafenib	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków: terapia łączona [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków: wemurafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków: dabrafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków ogółem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 46 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny, analiza z RSS, perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty pozalekowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

Tab. 47 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.

	I rok	II rok
Populacja stosująca terapię łączoną	■	■
Populacja stosująca wemurafenib	■	■
Populacja stosująca dabrafenib	■	■
Koszt leków: terapia łączona [zł]	■	■
Koszt leków: wemurafenib [zł]	■	■
Koszt leków: dabrafenib [zł]	■	■
Koszt leków ogółem [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: terapia łączona [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: wemurafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego: dabrafenib [zł]	■	■
Koszty początkowe programu lekowego ogółem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii łączonej [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych dla terapii dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt działań niepożądanych ogółem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia terapią łączoną [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia wemurafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity leczenia dabrafenibem [zł]	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■

## 4 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Wprowadzenie do refundacji terapii skojarzonej pozwoli na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Nie tylko rozszerzy to listę dostępnych terapii dla tej grupy pacjentów, ale również poprawi skuteczność leczenia, gdyż zgodnie z wynikami badań terapia skojarzona jest skuteczniejsza niż dotychczas refundowane terapie.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych AOTM.<sup>2</sup>

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

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

*Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.*

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

*Tak – w ramach docelowej populacji.*

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

*Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.*

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

*Technologia ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.*

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

*Nie.*

### **CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?**

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

*Spodziewana jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów.*

Czy może grozić niezakoceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

*Jak każde leczenie, stosowanie terapii skojarzonej może być niezakoceptowane przez poszczególnych pacjentów.*

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?



*Mało prawdopodobne*

Czy może wywoływać lęk?

*Mało prawdopodobne*

Czy może powodować dylematy moralne?

*Mało prawdopodobne*

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny?

*Mało prawdopodobne*

#### **CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?**

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

*Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi*

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

*Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian*

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

*Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta*

#### **CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGANIA?**

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

*Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.*

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

*Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.*

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

*Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.*

## **5 WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

Zgodnie z wnioskiem refundacja ma się odbywać w ramach programu lekowego. Obecnie jest realizowany program lekowy leczenia czerniaka wemurafenibem i dabrafenibem. Terapia skojarzona najprawdopodobniej będzie realizowana w tych samych ośrodkach co terapia wemurafenibem i dabrafenibem. Tym samym pozytywna decyzja o finansowaniu terapii skojarzonej nie spowoduje znaczących zmian organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 6 OGRANICZENIA I DYSKUSJA

Średni czas leczenia w praktyce klinicznej może się różnić od zaobserwowanego w badaniu, może to wynikać z szybkości procesu włączania pacjentów do programu lekowego. Na podstawie posiadanych danych nie jest możliwe określenie czasu leczenia w praktyce klinicznej dla żadnej z uwzględnionych terapii.

## 7 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

### *Perspektywa NFZ*

W scenariusz istniejącym roczne koszty leczenia dla NFZ [redacted] [redacted] stanowią koszty leków.

W scenariusz nowym z RSS roczne koszty leczenia dla NFZ wyniosą [redacted] [redacted] stanowią koszty leków. Spośród kosztów w leków [redacted] to koszt leków w terapii skojarzonej.

Analiza inkrementalna z uwzględnieniem RSS wykazała zwiększenie wydatków płatnika o [redacted]

Brak uwzględnienia RSS prowadzi do znacznego zwiększenia rocznych kosztów leczenia a tym samym wydatków inkrementalnych płatnika.

### *Perspektywa pacjentów*

W scenariuszu istniejącym roczne koszty wyniosą [redacted] [redacted]

W scenariuszu nowym roczne koszty wyniosą [redacted] [redacted]

Analiza inkrementalna wykazała zmniejszenie wydatków o [redacted] [redacted]

## 8 WNIOSKI

Wprowadzenie do refundacji terapii skojarzonej pozwoli na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Nie tylko rozszerzy to listę dostępnych terapii dla tej grupy pacjentów, ale również poprawi skuteczność leczenia, gdyż zgodnie z wynikami badań terapia skojarzona jest skuteczniejsza niż dotychczas refundowane terapie.

Wydanie zgody na refundację terapii skojarzonej będzie się wiązało ze zwiększonymi wydatkami płatnika w populacji docelowej.

## 9 ANEKS













Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu niesekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.

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

## 9.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizie muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcyjnych	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczby osób w populacji:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>▪ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.3.1
	Rozdział 2.3.2
	Rozdział 2.3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczby osób w populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 2.3.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązującego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązującego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Rozdział 3.3, 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umiżliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Horyzont czasowy wynosi 2 lata

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...) Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowanie wydatków płatnika publicznego dokonano uwzględniając roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.6
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdział 2.6
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego je jednoznacznie zidentyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	W Piśmiennictwie
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	Aneks

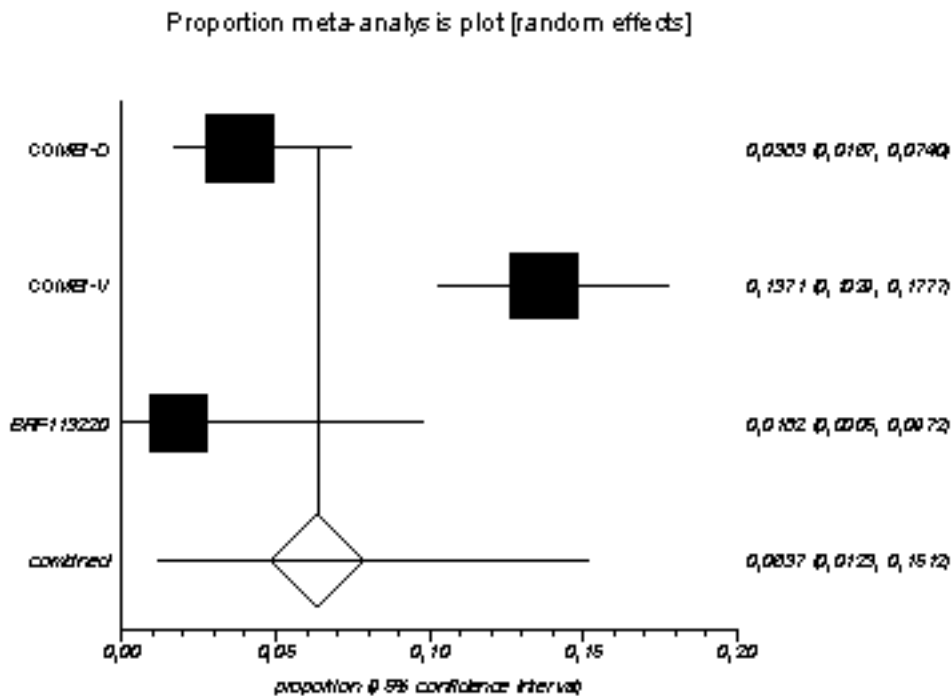
### 9.3 Metaanaliza działań niepożądanych

Dane o odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia raportowane są w 3 badaniach dla terapii skojarzonej oraz w 2 badaniach dla dabrafenibu.

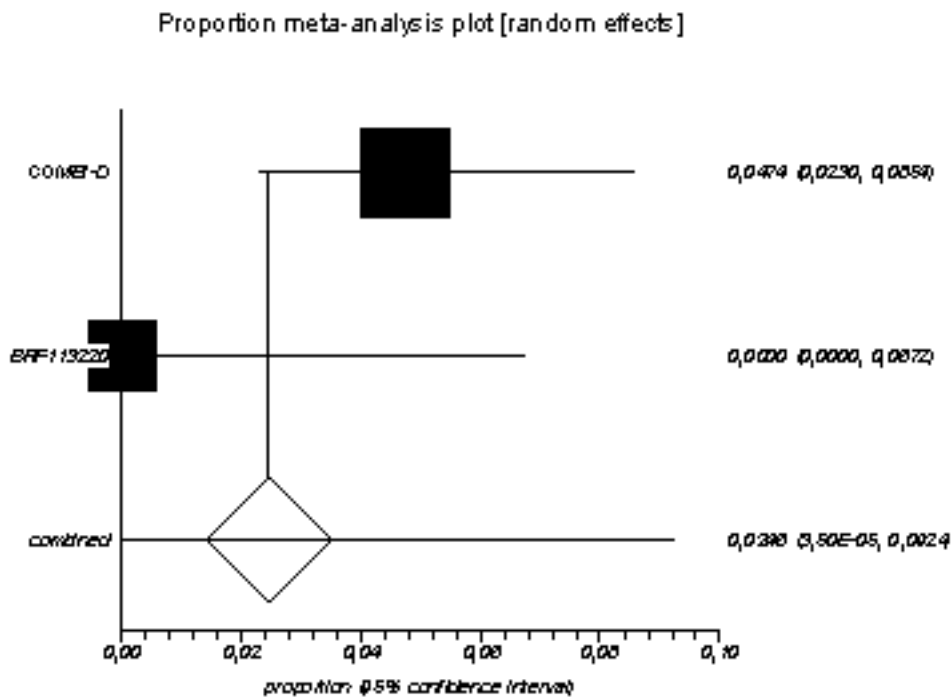
Aby oszacować odsetek pacjentów z działaniem niepożądanym wykonano metaanalizę proporcji w programie StatsDirect.

Nadciśnienia 3 lub 4 stopnia

Ryc. 4 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami losowymi ( $I^2=90,7\%$ ).

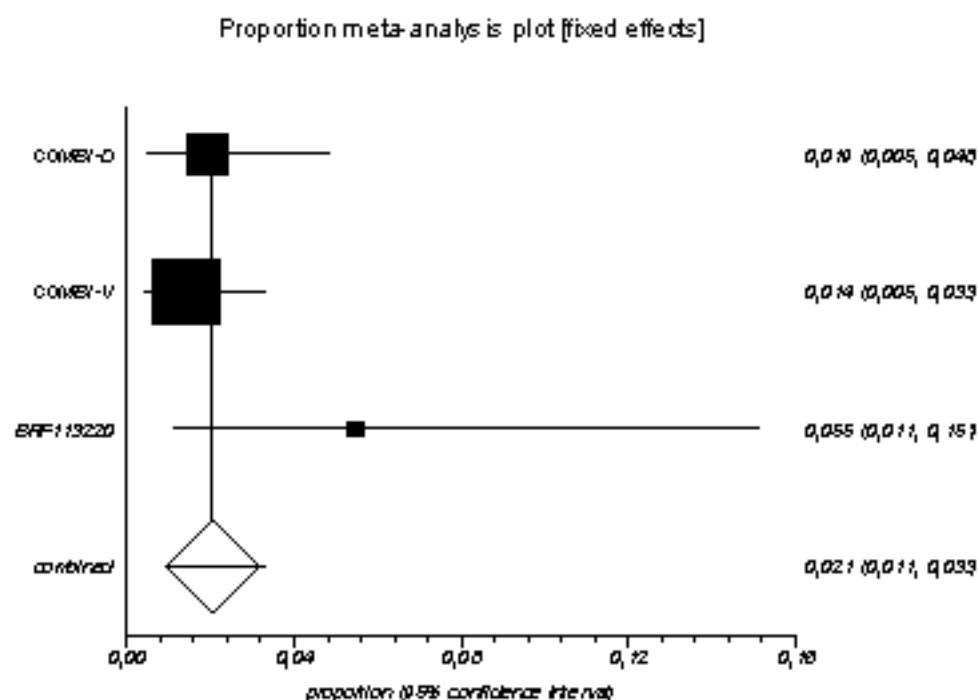


Ryc. 5 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q,  $p=0,04$ ).

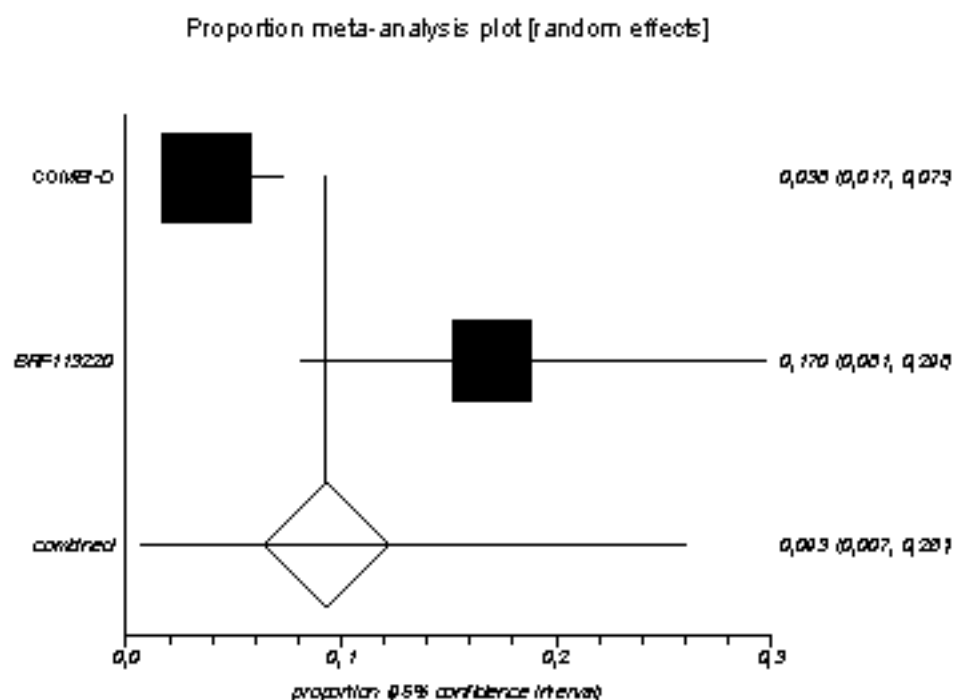


Rak kolczystokomórkowy stopnia 3 lub 4

Ryc. 6 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=35,7\%$ ).



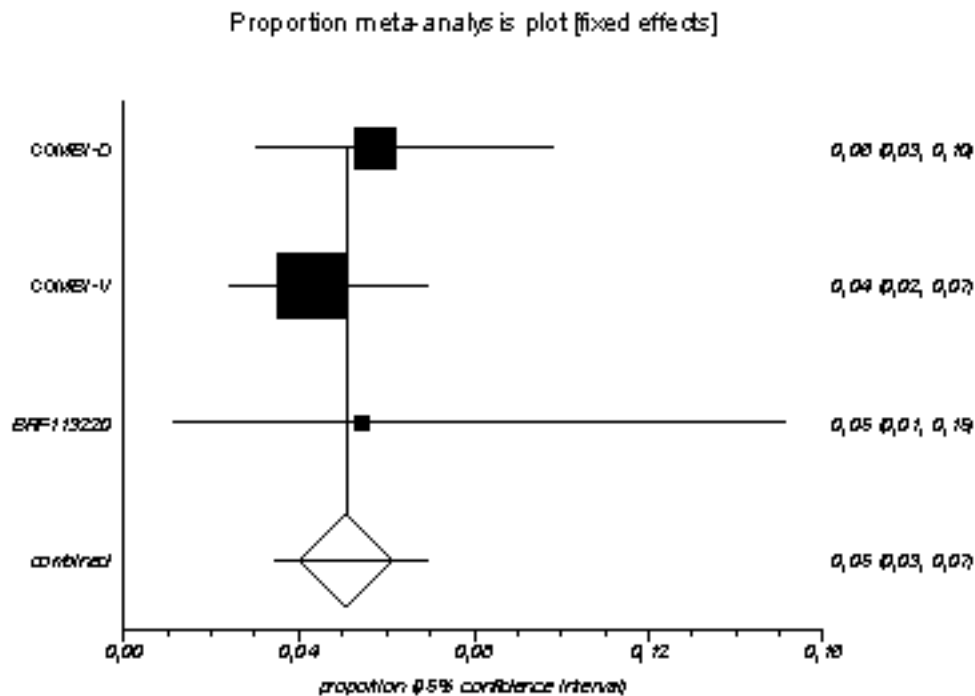
Ryc. 7 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q,  $p<0,01$ ).



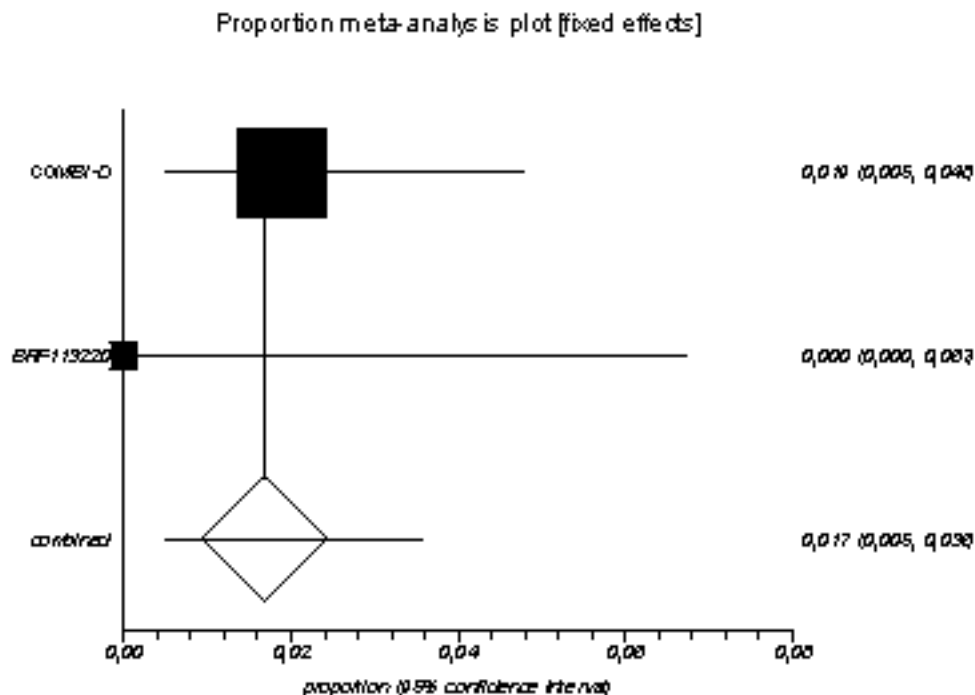


Gorączka 3 lub 4 stopnia

Ryc. 8 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=0\%$ ).

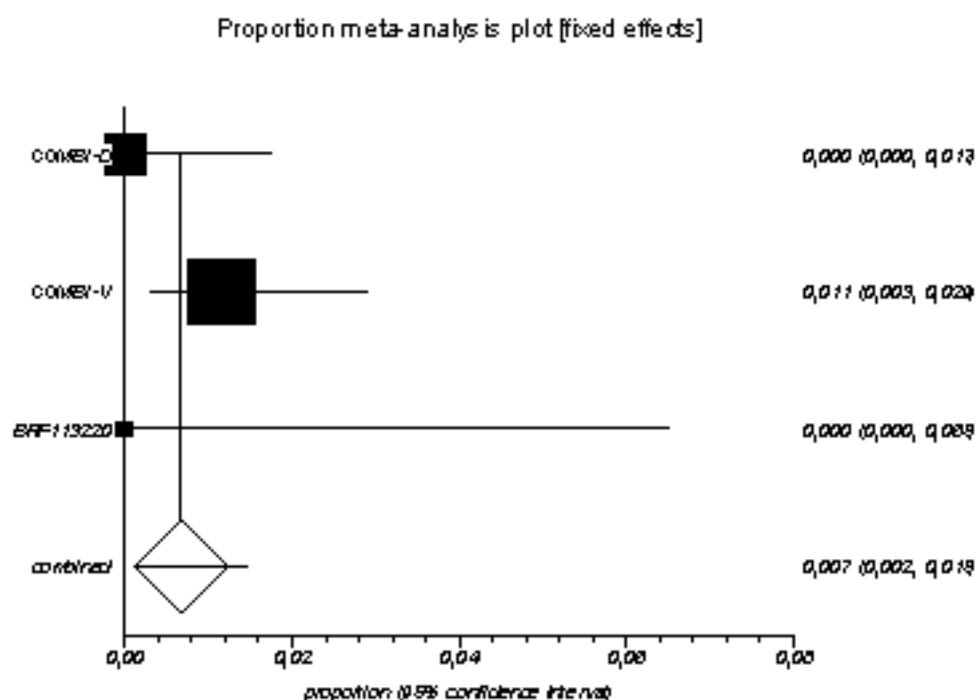


Ryc. 9 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q,  $p=0,31$ ).

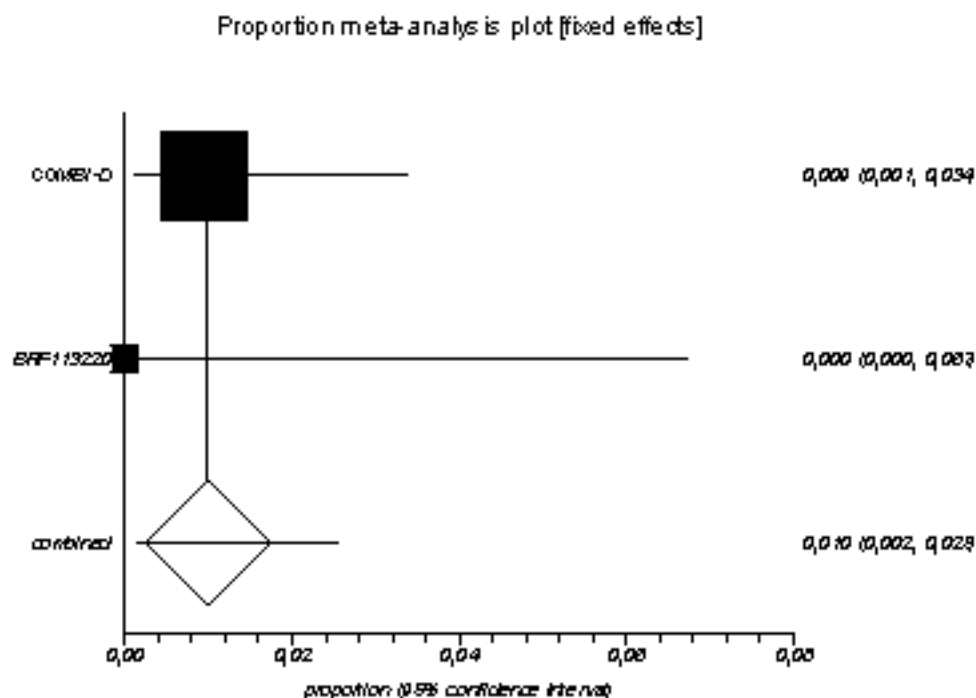


Wysypka 3 lub 4 stopnia

Ryc. 10 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=39,7\%$ ).



Ryc. 11 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q,  $p=0,60$ ).



## 9.4 Koszty działań niepożądanych

### 9.4.1 Nadciśnienie

Koszt leków oszacowano biorąc pod uwagę refundowane leki obniżające ciśnienie krwi: diuretyki (grupa limitowa 36.0, 37.0), antagonistów wapnia (grupa limitowa 41.0, 42.0, 43.0), inhibitory ACE (grupa limitowa 44.0), antagonistów receptora angiotensyny (grupa limitowa 45.0), beta-blokery (grupa limitowa 39.0, 40.0 z wyjątkiem karwedilolu i sotalolu refundowanego w innych wskazaniach). Leczenie nadciśnienia rozpoczyna się od monoterapii u pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipotensyjnych, natomiast u chorych wcześniej leczonych leczenie uzupełnia się o kolejną substancję czynną. Tym samym założono, że pacjenci stosują dawkowanie zgodne z DDD określonym przez WHO w przypadku preparatów zawierających jedną substancję czynną, co pozwala na monoterapię lub uzupełnienie wcześniejszej terapii hipotensyjnej o kolejny lek. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL preparatu Tafinlar® i Mekinist® wystąpienie nadciśnienia stopnia 3 powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku do chwili zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego a w przypadku nieustępującego działania niepożądanego nawet zaprzestanie leczenia. W zapisie zaproponowanego przez zleceniodawcę programu lekowego znalazł się zapis określający konieczność wyłączenia z programu w przypadku utrzymującej się lub nawracającej nieakceptowalnej toksyczności powyżej 3 stopnia. Czas stosowania leków obniżających ciśnienie krwi, wynikający z działania niepożądanego, określono na 7,3 miesiąca (219 dni, miesiąc=30 dni) za medianą czasu leczenia wemurafenibem. Wybrano medianę dla wemurafenibu z uwagi, że działanie to występuje najczęściej u pacjentów leczonych tym lekiem. Tym samym założono, że leczenie działania niepożądanego odbywa się w całym okresie przyjmowania leku. Oszacowanie kosztu DDD terapii lekiem hipotensyjnym zamieszczono w (Tab. 50). W koszt działania niepożądanego włączono koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie W11, Tab. 48). Oszacowany koszt działania niepożądanego zamieszczono w Tab. 17.

Tab. 48 Wycena świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej<sup>28</sup>

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
Porada ambulatoryjna bez zlecenia badań	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	35,98

\* 1 punkt = 10,28 zł (patrz Tab. 49)

Tab. 49 Wycena punktu w poradni onkologicznej na podstawie kontraktów ośrodków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.<sup>29</sup>

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Kujawsko-pomorski	CENTRUM ONKOLOGII (M. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	11
Mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT (M. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	12,5
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	8,8
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	9,8
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT (M. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	10
Warmińsko-mazurski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII (W OLSZTYNIE	9,6
Średnia arytmetyczna		10,28

Tab. 50 Koszt DDD niezłożonego, refundowanego leku przeciwnadciśnieniowego.<sup>11,20</sup>

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
<b>Diltiazem</b>						
5909990482917	Dilzem 120 retard	11,23	3,78	0,034%	0,4967	0,7487
5909990483310	Dilzem 180 retard	16,31	3,53	0,013%	0,5680	0,7249
5909990213214	Dilzem Retard	9,63	4,84	0,040%	0,4258	0,8560
5909990112616	Oxycardil 120	11,1	3,65	0,096%	0,4967	0,7400
5909990416318	Oxycardil 180	16,25	3,47	0,024%	0,5680	0,7222
5909990416417	Oxycardil 240	21,93	3,83	0,020%	0,6033	0,7310
5909990121120	Oxycardil 60	10,65	3,2	0,051%	0,4967	0,7100
<b>Acetobutolol</b>						
5909990109920	Sectral 200	11,14	9,07	0,095%	0,1380	0,7427
5909990110018	Sectral 400	20,1	12,77	0,014%	0,2443	0,6700
<b>Amlodypina</b>						
5909990642267	Adipine	14,42	4,33	0,445%	0,1682	0,2403
5909990642311	Adipine	7,78	2,73	0,337%	0,1683	0,2593
5909991067540	Agen 10	27,48	8,24	0,103%	0,1603	0,2290
5909991099022	Agen 10	16,12	6,03	0,759%	0,1682	0,2687
5909991230845	Agen 10	14,09	4,23	0,000%	0,1643	0,2348
5909997232904	Agen 10	14,14	4,24	0,001%	0,1650	0,2357
5909991067533	Agen 5	14,53	4,44	0,093%	0,1682	0,2422

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991098926	Agen 5	8,23	3,18	0,610%	0,1683	0,2743
5909991231811	Agen 5	7,33	2,28	0,000%	0,1683	0,2443
5909997232928	Agen 5	7,45	2,4	0,001%	0,1683	0,2483
5909991008635	Aldan	6,74	2,02	0,344%	0,1573	0,2247
5909991008734	Aldan	12,16	3,65	0,480%	0,1418	0,2027
5909991067977	Alneta	7,78	2,73	0,008%	0,1683	0,2593
5909991067991	Alneta	14,4	4,32	0,000%	0,1680	0,2400
5909991068035	Alneta	20,87	6,26	0,000%	0,1623	0,2319
5909991068073	Alneta	14,99	4,9	0,006%	0,1682	0,2498
5909991068097	Alneta	27,23	8,17	0,000%	0,1588	0,2269
5909991068141	Alneta	39,61	11,88	0,000%	0,1541	0,2201
5909990752690	Amlaxopin	6,93	2,08	0,032%	0,1617	0,2310
5909990752720	Amlaxopin	12,94	3,88	0,047%	0,1510	0,2157
5909990954254	Amlodipine Aurobindo	5,95	1,79	0,071%	0,1387	0,1983
5909990955008	Amlodipine Aurobindo	11,24	3,37	0,113%	0,1312	0,1873
5909990800469	Amlodipine Bluefish	5,74	1,72	0,132%	0,1340	0,1913
5909990800551	Amlodipine Bluefish	10,91	3,27	0,197%	0,1273	0,1818
5909991225650	Amlodipinum 123ratio	11,58	3,47	0,000%	0,1352	0,1930
5909990721580	Amlodipinum 123ratio	6,73	2,02	0,103%	0,1570	0,2243
5909990721603	Amlodipinum 123ratio	12,14	3,64	0,150%	0,1417	0,2023
5909990842476	Amlonoyl	6,37	1,91	0,114%	0,1487	0,2123
5909990842698	Amlonoyl	12,16	3,65	0,139%	0,1418	0,2027
5909990642618	Amlon or	7,55	2,5	0,138%	0,1683	0,2517
5909990642625	Amlon or	14,54	4,45	0,186%	0,1682	0,2423
5909990048977	Amlopin 10 mg	18,39	8,3	1,847%	0,1682	0,3065
5909997213699	Amlopin 10 mg	13,86	4,16	0,038%	0,1617	0,2310
5909997218090	Amlopin 10 mg	13,24	3,97	0,161%	0,1545	0,2207
5909997231501	Amlopin 10 mg	11,81	3,54	0,037%	0,1378	0,1968
5909990048939	Amlopin 5 mg	10,54	5,49	1,559%	0,1683	0,3513
5909991200732	Amlopin 5 mg	7,21	2,16	0,000%	0,1683	0,2403
5909997213675	Amlopin 5 mg	7,78	2,73	0,047%	0,1683	0,2593

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu niesekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.*

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909997218113	Amlopin 5 mg	7,5	2,45	0,105%	0,1683	0,2500
5909990799718	Amlor ek	14,47	9,42	1,655%	0,1683	0,4823
5909990799817	Amlor ek	20,54	10,45	2,080%	0,1682	0,3423
5909990565993	Apo-Amlo 10	15,56	5,47	0,245%	0,1682	0,2593
5909990565986	Apo-Amlo 5	8,05	3	0,180%	0,1683	0,2683
5909990907311	Cardilopin	5,62	3,09	0,072%	0,1687	0,3747
5909990907410	Cardilopin	7,78	2,73	0,172%	0,1683	0,2593
5909990907519	Cardilopin	14,99	4,9	0,127%	0,1682	0,2498
5909990794430	Finamlox	7,21	2,16	0,034%	0,1683	0,2403
5909990794461	Finamlox	15,44	5,35	0,044%	0,1682	0,2573
5909990993017	Normodipine	7,78	2,73	0,093%	0,1683	0,2593
5909990993116	Normodipine	14,99	4,9	0,164%	0,1682	0,2498
5909990421824	Tenox	23,11	7,97	0,007%	0,1682	0,2568
5909990963010	Tenox	8,23	3,18	0,117%	0,1683	0,2743
5909990963119	Tenox	15,89	5,8	0,163%	0,1682	0,2648
5909990621217	Vilpin	7,9	2,85	0,077%	0,1683	0,2633
5909991042912	Vilpin	14,99	4,9	0,227%	0,1682	0,2498
<b>Atenolol</b>						
5909990370610	Atenolol Sanofi 25	7,19	3,37	0,204%	0,1910	0,3595
5909990011414	Atenolol Sanofi 50	7,19	3,37	0,141%	0,1910	0,3595
<b>Benazepril</b>						
5909990118816	Lotensin	17,45	17,14	0,012%	0,0166	0,9348
5909990118915	Lotensin	23,65	20,6	0,075%	0,0817	0,6335
5909990119011	Lotensin	33,04	26,95	0,061%	0,0816	0,4425
<b>Bisoprolol</b>						
5909991197049	Bicardef 10 mg	19,57	6,4	0,001%	0,2195	0,3262
5909991197056	Bicardef 10 mg	28,46	9,6	0,000%	0,2096	0,3162
5909991197063	Bicardef 5 mg	15,05	4,8	0,001%	0,2278	0,3344
5909991197070	Bicardef 5 mg	10,28	3,2	0,002%	0,2360	0,3427
5909990813483	Bisoprolol Actavis	5,39	3,32	0,006%	0,1380	0,3593
5909990813551	Bisoprolol Actavis	10,54	3,21	0,002%	0,2443	0,3513
5909991015114	Bisoratio 10	11,15	3,82	0,175%	0,2443	0,3717
5909991015015	Bisoratio 5	6,77	4,7	0,355%	0,1380	0,4513

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991066512	Corectin 10	10,07	3,2	0,000%	0,2290	0,3357
5909991066529	Corectin 10	19,25	6,4	0,002%	0,2142	0,3208
5909991066413	Corectin 5	5,15	3,2	0,000%	0,1300	0,3433
5909991066420	Corectin 5	10,13	3,2	0,005%	0,2310	0,3377
5909990633852	Coronal 10	10,55	3,22	0,126%	0,2443	0,3517
5909990633869	Coronal 10	20,09	6,4	0,008%	0,2282	0,3348
5909990633791	Coronal 5	6,74	4,67	0,240%	0,1380	0,4493
5909990633807	Coronal 5	10,55	3,22	0,021%	0,2443	0,3517
5909991097400	Sobycor	6,74	4,67	0,069%	0,1380	0,4493
5909991097448	Sobycor	13,24	5,91	0,065%	0,2443	0,4413
5909991097523	Sobycor	13,24	5,91	0,017%	0,2443	0,4413
5909991097554	Sobycor	25,47	10,81	0,016%	0,2443	0,4245
<b>Kandesartan</b>						
5909990430017	Atacand	20,9	16,27	0,002%	0,3307	1,4929
5909990430024	Atacand	30,63	21,38	0,029%	0,3304	1,0939
5909990430116	Atacand	23,14	13,89	0,007%	0,3304	0,8264
5909990430123	Atacand	41,79	23,29	0,174%	0,3304	0,7463
5909990739592	Candepres	16,33	7,08	0,029%	0,3304	0,5832
5909990739653	Candepres	31,14	12,64	0,071%	0,3304	0,5561
5909990739707	Candepres	44,94	13,48	0,001%	0,2809	0,4013
5909990937080	Carzap	14,92	5,67	0,023%	0,3304	0,5329
5909990937103	Carzap	28,3	9,8	0,007%	0,3304	0,5054
5909990937172	Carzap	28,59	10,09	0,082%	0,3304	0,5105
5909990937196	Carzap	54,02	17,02	0,021%	0,3304	0,4823
5909990937264	Carzap	54,02	17,02	0,023%	0,3304	0,4823
5909990962839	Kandesar	13,79	4,54	0,002%	0,3304	0,4925
5909990962945	Kandesar	26,03	7,81	0,016%	0,3254	0,4648
5909991020309	Kangen	12,65	3,8	0,001%	0,3161	0,4518
5909991020507	Kangen	23,76	7,13	0,006%	0,2970	0,4243
5909990772162	Karbis	16,29	7,04	0,061%	0,3304	0,5818
5909990772179	Karbis	31,02	12,52	0,035%	0,3304	0,5539
5909990772193	Karbis	31,02	12,52	0,258%	0,3304	0,5539
5909990772209	Karbis	54,02	17,02	0,201%	0,3304	0,4823
5909990772230	Karbis	54,02	17,02	0,055%	0,3304	0,4823
5909990801350	Ranacand	30,45	11,95	0,070%	0,3304	0,5438
5909990801367	Ranacand	17,07	7,82	0,020%	0,3304	0,6096

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.*

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
<b>Kaptopryl</b>						
5909990495238	Captopryl PolFarm ex	3,49	3,49	0,268%	0,0000	0,2327
5909990495337	Captopryl PolFarm ex	6,87	4,42	0,037%	0,0817	0,2290
5909990830817	Captopryl PolFarm ex	2,36	2,36	0,137%	0,0000	0,3147
<b>Cilazapryl</b>						
5909990678648	Cazaprol	8,82	8,82	0,005%	0,0000	0,7350
5909990678655	Cazaprol	14,25	12,18	0,035%	0,0739	0,5089
5909990678679	Cazaprol	23,23	18,66	0,083%	0,0816	0,4148
5909990666636	Cilan	7,13	7,13	0,008%	0,0000	1,1883
5909990666667	Cilan	11,15	11,15	0,020%	0,0000	0,9292
5909990666780	Cilan	16,96	14,51	0,077%	0,0817	0,5653
5909990666803	Cilan	26,79	21,9	0,165%	0,0815	0,4465
<b>Klopamid</b>						
5909990141012	Klopamid VP	7,8	2,34	0,066%	0,1365	0,1950
<b>Enalapryl</b>						
5909990014934	Enarenal	3,89	3,89	0,050%	0,0000	0,2593
5909990014958	Enarenal	7,23	4,78	0,497%	0,0817	0,2410
5909990015030	Enarenal	6,12	3,67	0,128%	0,0817	0,2040
5909990015054	Enarenal	11,77	6,88	1,706%	0,0815	0,1962
5909990020829	Enarenal	20,12	12,8	1,503%	0,0610	0,1677
5909990020836	Enarenal	11,25	6,4	0,103%	0,0808	0,1875
<b>Eprosartan</b>						
5909990868414	Tev eten	35,4	30,77	0,003%	0,3307	2,5286
<b>Felodypina</b>						
5909990344819	Plendił	23,56	18,85	0,019%	0,1682	0,8414
5909990344918	Plendił	30,73	21,31	0,016%	0,1682	0,5488
<b>Furosemid</b>						
5909990223794	Furosemidum PolFarm ex	3,61	3,2	1,290%	0,0137	0,1203
5909990135028	Furosemidum Polpharma	3,61	3,2	3,182%	0,0137	0,1203
<b>Inidapryl</b>						
5909991069810	Tanatrił	16,48	16,48	0,007%	0,0000	1,1771
5909991069919	Tanatrił	21,73	19,66	0,034%	0,0739	0,7761



Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991070014	Tanatrił	37,41	32,84	0,021%	0,0816	0,6680
In dapanamid						
5909990975815	Diuresin SR	8,89	3,89	1,798%	0,2778	0,4939
5909990957125	In dapanamide KRKA	7,61	2,61	0,000%	0,2778	0,4228
5909990644933	In dapanamide SR	7,32	2,32	0,146%	0,2778	0,4067
5909990799398	In dapanamide SR Genoptin	7,25	2,25	0,037%	0,2778	0,4028
5909990586806	In dapanamidum 123ratio	7,23	2,23	0,051%	0,2778	0,4017
5909990863013	In dapan	9,08	3,52	0,292%	0,2780	0,4540
5909990665907	In dapan SR	8,45	3,45	0,842%	0,2778	0,4694
5909990223121	In dapres	9,96	2,99	0,117%	0,2323	0,3320
5909990702534	In dipam SR	7,75	2,75	0,040%	0,2778	0,4306
5909991025014	In dix SR	7,77	2,77	0,452%	0,2778	0,4317
5909990012688	Ipres long 1	8,89	3,89	0,397%	0,2778	0,4939
5909990834730	Ivipamid	7,4	2,4	0,026%	0,2778	0,4111
5909990770182	Opanid	8,85	3,85	0,053%	0,2778	0,4917
5909990424801	Rawel SR	7,65	2,65	0,208%	0,2778	0,4250
5909990424849	Rawel SR	14,29	4,29	0,083%	0,2778	0,3969
5909990734993	Synapamid SR	7,26	2,26	0,279%	0,2778	0,4033
5909990738212	Tertensif SR	13,42	8,42	2,270%	0,2778	0,7456
Irbesartan						
5909990706280	Ifirmasta	14,11	4,86	0,000%	0,3304	0,5039
5909990706297	Ifirmasta	26,69	8,19	0,000%	0,3304	0,4766
5909990747054	Irprestan	13,97	9,34	0,001%	0,3307	0,9979
5909990747085	Irprestan	17,92	8,67	0,031%	0,3304	0,6400
5909990747122	Irprestan	34,3	15,8	0,019%	0,3304	0,6125
Lacydynina						
5909990625697	Lacipil	29,7	22,64	0,152%	0,1681	0,7071
5909990650521	Lacipil	14,47	12,12	0,072%	0,1679	1,0336
5909990650620	Lacipil	21,67	16,96	0,745%	0,1682	0,7739
5909991105549	Lacydyna	22,95	15,89	0,002%	0,1681	0,5464
5909991105563	Lacydyna	15,47	10,76	0,005%	0,1682	0,5525
5909991134907	Lapixen	7,69	5,34	0,001%	0,1679	0,5493
5909991134938	Lapixen	15,18	10,47	0,008%	0,1682	0,5421
5909991134969	Lapixen	22,61	15,55	0,002%	0,1681	0,5383

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu niesekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.*

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
<b>Lizynopryl</b>						
5909991013417	LisiHEXAL 10	12,37	9,92	0,111%	0,0817	0,4123
5909991013516	LisiHEXAL 20	19,94	15,05	0,165%	0,0815	0,3323
5909991013318	LisiHEXAL 5	9,9	9,9	0,014%	0,0000	0,6600
5909990939817	Lisinoratio 10	12,71	10,26	0,207%	0,0817	0,4237
5909997218168	Lisinoratio 10	9,36	6,91	0,000%	0,0817	0,3120
5909990939916	Lisinoratio 20	20,67	15,78	0,279%	0,0815	0,3445
5909997218175	Lisinoratio 20	16,81	11,92	0,000%	0,0815	0,2802
5909990939718	Lisinoratio 5	8,54	8,54	0,042%	0,0000	0,5693
5909990682409	Lisiprol	9,62	9,62	0,044%	0,0000	0,6871
5909990682447	Lisiprol	13,78	11,71	0,216%	0,0739	0,4921
5909990682461	Lisiprol	20,4	15,83	0,271%	0,0816	0,3643
5909991132927	Ranopril	4,69	4,69	0,031%	0,0000	0,3350
5909991133023	Ranopril	17,45	12,88	0,149%	0,0816	0,3116
5909991133122	Ranopril	9,43	7,36	0,105%	0,0739	0,3368
<b>Losartan</b>						
5909990702886	Apo-Lozart	15,49	6,24	0,039%	0,3304	0,5532
5909990674411	Cozaar	17,31	8,06	0,153%	0,3304	0,6182
5909991073428	Cozaar	32,84	14,34	0,024%	0,3304	0,5864
5909991108212	Lakea	18,47	8,56	0,072%	0,3303	0,6157
5909990770601	Lor eblok	11,52	3,46	0,025%	0,2879	0,4114
5909990638659	Lorista	27,16	8,66	0,096%	0,3304	0,4850
5909990649112	Lorista	29,75	11,25	0,179%	0,3304	0,5313
5909990649129	Lorista	34,4	10,32	0,330%	0,2867	0,4095
5909990818914	Lorista	14,37	5,12	0,509%	0,3304	0,5132
5909991055110	Losacor	16,48	6,57	0,234%	0,3303	0,5493
5909990639885	Losagen	11,08	3,32	0,033%	0,2771	0,3957
5909990947164	Losargamma	11,52	3,46	0,000%	0,2879	0,4114
5909990760770	Losartan Bluefish	10,84	3,25	0,010%	0,2711	0,3871
5909990956647	Losartan KRKA	14,37	5,12	0,000%	0,3304	0,5132
5909990956654	Losartan KRKA	15,29	5,38	0,001%	0,3303	0,5097
5909990862238	Losartanum 123ratio	15,07	5,16	0,003%	0,3303	0,5023
5909990621439	Losartic	18,32	9,07	0,071%	0,3304	0,6543
5909990573905	Lozap 50	19,49	9,58	0,430%	0,3303	0,6497

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991226671	Lozap 50	11,5	3,45	0,000%	0,2683	0,3833
5909990724345	Pr esartan	13,45	4,04	0,083%	0,3137	0,4483
5909990724352	Pr esartan	28,91	9,09	0,007%	0,3303	0,4818
5909990085644	Rasoltan 50	11,08	3,32	0,051%	0,2771	0,3957
5909990045594	Sarve 50 mg	16,05	6,8	0,002%	0,3304	0,5732
5909990766673	Sortabax	11,97	3,59	0,016%	0,2993	0,4275
5909990766680	Sortabax	22,4	6,72	0,006%	0,2800	0,4000
5909990079575	Stadazar	11,52	3,46	0,002%	0,2879	0,4114
5909990481118	Xartan	25,9	15,99	0,369%	0,3303	0,8633
<b>Metoprolol</b>						
5909990034420	Metocard	5,15	4,84	0,767%	0,0310	0,5150
5909990034529	Metocard	8,7	4,88	0,080%	0,1910	0,4350
5909991073541	Sebn et	3,51	3,2	0,005%	0,0310	0,3510
<b>Nebivolol</b>						
5909990750290	Daneb	12,28	5,65	0,115%	0,2368	0,4386
5909990662401	Ebivol	12,96	6,33	0,364%	0,2368	0,4629
5909990662425	Ebivol	13,98	6,65	0,259%	0,2443	0,4660
5909997226989	Ebivol	13,25	5,92	0,004%	0,2443	0,4417
5909990805495	Ivineb	12,34	5,71	0,003%	0,2368	0,4407
5909990685189	Nebicard	16,55	9,92	0,330%	0,2368	0,5911
5909990685202	Nebicard	23,7	10,01	0,000%	0,2445	0,4232
5909990689774	Nebilenin	17,35	10,72	0,580%	0,2368	0,6196
5909990670185	Nebilet	16,9	10,27	1,231%	0,2368	0,6036
5909990648719	Nebinad	17,1	10,47	0,094%	0,2368	0,6107
5909990673865	Nebispes	17,47	10,84	0,213%	0,2368	0,6239
5907626703597	NebivoLEK	21,55	7,86	0,000%	0,2445	0,3848
5909990653300	NebivoLEK	12,87	6,24	0,290%	0,2368	0,4596
5909990640997	Nebivor	12,45	5,12	0,000%	0,2443	0,4150
5909990641000	Nebivor	38,58	14,15	0,000%	2,4430	3,8580
5909990642809	Nedal	17,58	10,95	0,899%	0,2368	0,6279
<b>Nitrendypina</b>						
5909990694754	Nitrendypina EGIS	15,54	7,52	0,377%	0,1337	0,2590
5909990694761	Nitrendypina EGIS	8,01	4	0,161%	0,1337	0,2670
5909990694778	Nitrendypina EGIS	5,1	4,69	0,122%	0,0273	0,3400

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.*

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990694785	Nitrendypina EGIS	10,16	6,15	0,251%	0,1337	0,3387
Peryndopryl						
5909990984954	Erbugen	9,15	6,7	0,011%	0,0817	0,3050
5909990569311	Pr emessa	13,89	11,44	0,552%	0,0817	0,4630
5909990662494	Pr emessa	25,66	20,77	0,239%	0,0815	0,4277
5909990336081	Pr estarium 10mg	40,4	34,28	1,498%	0,0816	0,5387
5909990337774	Pr estarium 5mg	22,86	19,8	2,580%	0,0816	0,6096
5909990653614	Vidotin	9,59	7,14	0,054%	0,0817	0,3197
5909990653621	Vidotin	17,5	12,61	0,045%	0,0815	0,2917
Propranolol						
5909990112111	Pr opranolol WZF	3,94	3,94	0,057%	0,0000	1,2608
5909990112210	Pr opranolol WZF	7,44	3,2	0,133%	0,3392	0,5952
Kwinapryl						
5909990707010	Accupro 10	15,17	14,61	0,101%	0,0280	0,7585
5902023772139	Accupro 20	15,45	12,19	0,000%	0,0815	0,3863
5909990707119	Accupro 20	20,19	16,93	0,360%	0,0815	0,5048
5909991080129	Accupro 40	31,18	25,09	0,118%	0,0816	0,4176
5909990706914	Accupro 5	12,12	12,12	0,014%	0,0000	1,2120
5909990953882	Acurenal	30,93	24,4	0,025%	0,0816	0,3866
5909991125417	Acurenal	9,57	9,57	0,010%	0,0000	0,9570
5909991125516	Acurenal	13,02	12,46	0,069%	0,0280	0,6510
5909991125615	Acurenal	18,72	15,46	0,309%	0,0815	0,4680
5909990014439	Aprilgen 10mg	12,45	11,89	0,002%	0,0280	0,6225
5909990014460	Aprilgen 20mg	15,43	12,17	0,013%	0,0815	0,3858
5909990014507	Aprilgen 40mg	30,36	23,83	0,010%	0,0816	0,3795
5909990014354	Aprilgen 5mg	9,06	9,06	0,001%	0,0000	0,9060
5909991165710	Pulsaren 20	15,64	12,38	0,067%	0,0815	0,3910
Ramipryl						
5909990571468	Ampri1 10 mg tabletki	17,85	12,8	0,606%	0,0421	0,1488
5909990571475	Ampri1 10 mg tabletki	33,54	25,6	0,060%	0,0331	0,1398
5909990571499	Ampri1 5 mg	9,5	6,4	0,310%	0,0517	0,1583

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
	tabletki					
5909990571505	Ampril 5 mg tabletki	18,42	12,8	0,034%	0,0468	0,1535
5909990653355	Apo-Rami	5,32	3,25	0,046%	0,0739	0,1900
5909990653362	Apo-Rami	10,37	5,97	0,262%	0,0786	0,1852
5909990653379	Apo-Rami	19,59	11,95	0,382%	0,0682	0,1749
5909990337958	Axtil	5,85	3,4	0,274%	0,0817	0,1950
5909990337972	Axtil	11,37	6,48	1,460%	0,0815	0,1895
5909990337989	Axtil	21,69	12,8	2,790%	0,0741	0,1808
5909990961955	Ivijril	5,17	3,2	0,001%	0,0704	0,1846
5909990961962	Ivijril	5,49	3,2	0,002%	0,0763	0,1830
5909990961986	Ivijril	10,19	5,97	0,012%	0,0754	0,1820
5909990961993	Ivijril	10,8	6,4	0,003%	0,0733	0,1800
5909990962020	Ivijril	19,22	11,95	0,031%	0,0649	0,1716
5909990962037	Ivijril	20,57	12,8	0,004%	0,0648	0,1714
5909990661756	Piramil 1.0 mg	19,67	11,95	2,252%	0,0689	0,1756
5909990212170	Piramil 2	7,89	5,44	0,257%	0,0817	0,2630
5909990212248	Piramil 5 mg	11,37	6,48	1,479%	0,0815	0,1895
5909990694631	Poljril	11,09	6,52	0,945%	0,0816	0,1980
5909990694655	Poljril	21,37	12,24	1,674%	0,0815	0,1908
5909990924608	Poljril	5,38	3,31	0,503%	0,0739	0,1921
5909990924646	Poljril	10,54	5,97	2,151%	0,0816	0,1882
5909990924653	Poljril	20,04	11,95	3,151%	0,0722	0,1789
5909991093280	Ramicor	4,43	3,2	0,003%	0,0439	0,1582
5909991093303	Ramicor	8,26	5,97	0,017%	0,0409	0,1475
5909991093334	Ramicor	15,31	11,95	0,019%	0,0300	0,1367
5909991070441	Ramipril Billev	10,53	5,97	0,000%	0,0814	0,1880
5909991070540	Ramipril Billev	20,01	11,95	0,000%	0,0720	0,1787
5909991065966	Ramiprilum 123ratio	5,73	3,28	0,002%	0,0817	0,1910
5909991066031	Ramiprilum 123ratio	10,92	6,4	0,005%	0,0753	0,1820
5909991066079	Ramiprilum 123ratio	15,35	11,95	0,013%	0,0304	0,1371
5909990017461	Ramistad 1.0	15,36	11,95	0,169%	0,0304	0,1371
5909990017447	Ramistad 2	4,61	3,2	0,016%	0,0504	0,1646
5909990017454	Ramistad 5	8,94	5,97	0,125%	0,0530	0,1596

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.*

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990047987	Ramve 10 mg	20,35	11,95	0,424%	0,0750	0,1817
5909990047949	Ramve 2	5,17	3,2	0,050%	0,0704	0,1846
5909990047963	Ramve 5 mg	10,71	6,14	0,242%	0,0816	0,1913
5909990916016	Tritace 10	21,37	12,24	8,894%	0,0815	0,1908
5909990478217	Tritace 2	12,55	10,48	0,662%	0,0739	0,4482
5909990478316	Tritace 5	14,73	10,16	3,483%	0,0816	0,2630
5909990610525	Vivace 10 mg	20,04	11,95	1,791%	0,0722	0,1789
5909990610532	Vivace 10 mg	21,49	12,8	2,704%	0,0724	0,1791
5909997203416	Vivace 10 mg	17,85	12,8	0,020%	0,0421	0,1488
5909997211992	Vivace 10 mg	18,19	12,8	0,025%	0,0449	0,1516
5909990610433	Vivace 2	5,38	3,31	0,147%	0,0739	0,1921
5909990610440	Vivace 2	5,79	3,34	0,198%	0,0817	0,1930
5909990610488	Vivace 5 mg	10,54	5,97	0,893%	0,0816	0,1882
5909990610495	Vivace 5 mg	11,14	6,4	1,185%	0,0790	0,1857
5909997203300	Vivace 5 mg	9,92	6,4	0,000%	0,0587	0,1653
5909997212296	Vivace 5 mg	9,89	6,4	0,013%	0,0582	0,1648
<b>Telmisartan</b>						
5909990891832	Actelsar	14,32	5,07	0,022%	0,3304	0,5114
5909990891863	Actelsar	27,11	8,61	0,327%	0,3304	0,4841
5901878600147	Micardis	14,32	5,07	0,000%	0,3304	0,5114
5909990440726	Micardis	38,71	29,46	0,024%	0,3304	1,3825
5909990440818	Micardis	26,82	17,57	0,010%	0,3304	0,9579
5909990440825	Micardis	54,36	35,86	0,213%	0,3304	0,9707
5909990936670	Pol Sart	17,47	8,22	0,126%	0,3304	0,6239
5909990936700	Pol Sart	33,4	14,9	0,410%	0,3304	0,5964
5909990463428	Prit or	47,81	38,56	0,007%	0,3304	1,7075
5909990463510	Prit or	37,92	28,67	0,003%	0,3304	1,3543
5909990463527	Prit or	52,11	33,61	0,092%	0,3304	0,9305
5909991060220	Telmabax	13,45	4,2	0,000%	0,3304	0,4804
5909991060268	Telmabax	25,35	7,61	0,000%	0,3168	0,4527
5909990992058	Telmisartan Apotex	14,32	5,07	0,001%	0,3304	0,5114
5909990992065	Telmisartan Apotex	27,17	8,67	0,041%	0,3304	0,4852
5909991036768	Telmisartan EGIS	14,3	5,05	0,073%	0,3304	0,5107
5909991036867	Telmisartan	27,05	8,55	0,314%	0,3304	0,4830

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
	EGIS					
5909991229801	Telmisartan EGIS	24,9	7,47	0,000%	0,3113	0,4446
5909991018436	Telmisartan Mylan	27,05	8,55	0,007%	0,3304	0,4830
5909990840472	Telmisartan Sandoz	17,41	8,16	0,007%	0,3304	0,6218
5909990840557	Telmisartan Sandoz	33,29	14,79	0,022%	0,3304	0,5945
5909990821792	Telmisartanum 123ratio	25,38	7,61	0,001%	0,3173	0,4532
5909990821839	Telmisartanum 123ratio	13,79	4,54	0,000%	0,3304	0,4925
5909990974863	Telmix	16,62	7,37	0,051%	0,3304	0,5936
5909990974887	Telmix	27,01	8,51	0,001%	0,3304	0,4823
5909990974979	Telmix	31,7	13,2	0,164%	0,3304	0,5661
5909990974993	Telmix	51,44	15,43	0,002%	0,3215	0,4593
5909990902002	Telmizek	17,87	8,62	0,132%	0,3304	0,6382
5909990902095	Telmizek	33,97	15,47	0,474%	0,3304	0,6066
5909990818082	Tezeo	17,41	8,16	0,038%	0,3304	0,6218
5909990818150	Tezeo	33,26	14,76	0,144%	0,3304	0,5939
5909991086626	Tezeo	27,07	8,57	0,011%	0,3304	0,4834
5909991086633	Tezeo	51,57	15,47	0,042%	0,3223	0,4604
5909997077628	Tolura	33,4	14,9	0,047%	0,3304	0,5964
5909997077635	Tolura	39,37	11,81	0,015%	0,3281	0,4687
5909997077697	Tolura	64,23	27,23	0,175%	0,3304	0,5735
5909997077703	Tolura	75,13	22,54	0,063%	0,3130	0,4472
5909997077604	Tolura 40 mg tabletki	18,76	9,51	0,080%	0,3304	0,6700
5909997077673	Tolura 80 mg tabletki	33,4	14,9	0,303%	0,3304	0,5964
5909990941841	Zanacodar	16,62	7,37	0,036%	0,3304	0,5936
5909990941926	Zanacodar	29	10,5	0,126%	0,3304	0,5179
Walsartan						
5909990870561	Apo-Walsart	14,59	5,34	0,015%	0,3304	0,5211
5909990870905	Apo-Walsart	27,73	9,23	0,041%	0,3304	0,4952
5909990773695	Avasart	14,64	5,39	0,064%	0,3304	0,5229
5909990773763	Avasart	27,73	9,23	0,128%	0,3304	0,4952
5909990830961	Axudan	15,49	6,24	0,083%	0,3304	0,5532

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu niesekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet.*

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990830985	Axudan	22,63	6,79	0,000%	0,2829	0,4041
5909990831067	Axudan	30	11,5	0,244%	0,3304	0,5357
5909990831159	Axudan	49,48	14,84	0,043%	0,3093	0,4418
5909991225971	Axudan	22,84	6,85	0,000%	0,2855	0,4079
5909991225988	Axudan	12,18	3,65	0,000%	0,3046	0,4350
5909990751594	Bespres	14,92	5,67	0,134%	0,3304	0,5329
5909990751877	Bespres	28,3	9,8	0,254%	0,3304	0,5054
5909990929115	Diovan	27,82	18,57	0,007%	0,3304	0,9936
5909990929214	Diovan	37,94	19,44	0,071%	0,3304	0,6775
5909990929238	Diovan	19,74	10,49	0,007%	0,3304	0,7050
5909990726776	Nortivan	14,92	5,67	0,028%	0,3304	0,5329
5909990726844	Nortivan	28,3	9,8	0,053%	0,3304	0,5054
5909990681877	Tensart	17,76	8,51	0,069%	0,3304	0,6343
5909990682065	Tensart	26,43	7,93	0,416%	0,3304	0,4720
5909990074969	Valsacor 160	28,3	9,8	0,993%	0,3304	0,5054
5909990818983	Valsacor 160	56,59	16,98	0,219%	0,3301	0,4716
5909990818990	Valsacor 160	79,88	23,96	0,000%	0,3107	0,4438
5909990779147	Valsacor 320	54,02	17,02	0,156%	0,3304	0,4823
5909991216306	Valsacor 320 mg tabletki powlekane	49,48	14,84	0,000%	0,3093	0,4418
5909990074945	Valsacor 80	15,25	6	0,159%	0,3304	0,5446
5909990818853	Valsacor 80	30,46	10,64	0,035%	0,3303	0,5077
5909990818860	Valsacor 80	41,87	12,56	0,000%	0,3257	0,4652
5909990856954	Valsargen	12,65	3,8	0,006%	0,3161	0,4518
5909990857081	Valsargen	23,76	7,13	0,016%	0,2970	0,4243
5909990810635	Valsartan 123ratio	12,6	3,78	0,009%	0,3150	0,4500
5909990810697	Valsartan 123ratio	23,65	7,1	0,026%	0,2955	0,4223
5909990986057	Valsartan Aurobindo	23,43	7,03	0,005%	0,2929	0,4184
5909990959952	Valsartan Ranbaxy	12,46	3,74	0,002%	0,3114	0,4450
5909990959976	Valsartan Ranbaxy	23,06	6,92	0,018%	0,2882	0,4118
5909990693276	Valsotens	23,43	7,03	0,180%	0,2929	0,4184
5909990804542	Valtap	14,92	5,67	0,058%	0,3304	0,5329



Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990804580	Valtap	28,3	9,8	0,138%	0,3304	0,5054
5909991088101	Valtap	22,85	6,86	0,011%	0,2855	0,4080
5909991088118	Valtap	44,72	13,42	0,029%	0,2795	0,3993
5909990681761	Valzek	14,3	5,05	0,249%	0,3304	0,5107
5909990681785	Valzek	27,05	8,55	0,585%	0,3304	0,4830
5909991202286	Valzek	13,79	4,54	0,070%	0,3304	0,4925
5909991202330	Valzek	26,03	7,81	0,019%	0,3254	0,4648
5909990827459	Vanatex	14,92	5,67	0,211%	0,3304	0,5329
5909990827480	Vanatex	28,3	9,8	0,507%	0,3304	0,5054
5909991002794	Walsartan KRKA	14,26	5,01	0,000%	0,3304	0,5093
5909991003081	Walsartan KRKA	26,99	8,49	0,000%	0,3304	0,4820
5909990688531	Zelvartan	20,59	11,34	0,001%	0,3304	0,7354
5909990688722	Zelvartan	31,7	13,2	0,006%	0,3304	0,5661
Werapamil						
5909990045419	Staveran 120	8,17	3,2	0,047%	0,4970	0,8170
5909990045211	Staveran 40	3,21	3,21	0,012%	0,0000	0,9630
5909990045310	Staveran 80	5,88	3,63	0,024%	0,3375	0,8820
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,1441	0,3406

\* udział DDD w refundacji na podstawie danych z okresu od sierpnia 2014 do lipca 2015 (rok); DDD za stroną WHO ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/))

#### 9.4.2 Rak kolczystokomórkowy (w tym rógowiak kolczystokomórkowy)

[REDAKOWANE], Koszt pojedynczego zabiegu zamieszczono w Tab. 51, natomiast oszacowany koszt działania niepożądanego w Tab. 17.

Tab. 51 Koszt zabiegu usunięcia zmiany.<sup>28</sup>

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.31.00.0000090	Z90 Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry	20	205,6

\* 1 punkt = 10,28 zł (patrz Tab. 49)

### 9.4.3 Gorączka

Stosowane są leki przeciwgorączkowe i steroidy. Gorączka 3 lub 4 stopnia wiąże się z występowaniem zwiększenia temperatury ciała >40 stopni Celsjusza.<sup>20</sup> Zgodnie z ChPL preparatu Tafinlar i Mekinist gorączka może wiązać się z silnymi dreszczami, odwodnieniem i hipotensją. Z tego względu wystąpieniu gorączki 3 lub 4 stopnia przypisano koszt hospitalizacji w ramach jednorodnej grupy pacjentów S55 Gorączka niejasnego pochodzenia (Tab. 52). Koszty leków przeciwgorączkowych i steroidów włączone są w koszt hospitalizacji.

Tab. 52 Koszt hospitalizacji z powodu gorączki na podstawie statystyki JGP z 2014 roku.<sup>31</sup>

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
S55	Gorączka niejasnego pochodzenia	1 488,74

### 9.4.4 Wysypka

Ze względu na mniejszą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych podjęto decyzję o oszacowaniu kosztu działania niepożądanego w oparciu o leczenie miejscowe. Z uwagi na brak możliwości określenia zużycia leków ze względu na zależność zużycia od zajętej powierzchni ciała przyjęto, że wystąpienie działania niepożądanego wiąże się z zakupieniem przez pacjenta 1 preparatu steroidu miejscowego i antybiotyku miejscowego. W pierwszej kolejności szukano preparatu refundowanego. Hydrokortyzon jest refundowanym (w tym u pacjentów z nowotworami), łagodnym steroidem w postaci do miejscowego stosowania (Tab. 53). Wybrano preparat w maści, gdyż jest częściej refundowany w porównaniu do hydrokortyzonu w płynie.<sup>11</sup>

Obecnie na liście refundacyjnej nie ma antybiotyków do stosowania miejscowego.<sup>20</sup> Z tego względu koszt antybiotyku do stosowania miejscowego jest w całości ponoszony przez pacjenta. Koszt antybiotyku stosowanego miejscowo oszacowano na podstawie cen detalicznych preparatu Tribiotic z 5 aptek internetowych (Tab. 54).

Tab. 53 Koszt hydrokortyzonu w maści na podstawie obwieszczenia MIZ z 26 sierpnia 2015.<sup>20</sup>

Nazwa i zawartość	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	4,29	2,43	1,86	4,29

**Tab. 54 Koszt antybiotyku w maści na podstawie cen z 5 aptek internetowych w dniu 2015.11.16.**

Apteka*	Opakowanie	Cena detaliczna [zł]
doz.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g, w tubie	16,99
aleleki.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g, w tubie	14,75
waapteka.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g, w tubie	13,58
cefarm24.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g, w tubie	16,25
aptekaemini.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g, w tubie	13,59
Średnia arytmetyczna		15,03

\* pierwsze 5 wyników dla zapytania „apteka internetowa” w wyszukiwarce google.pl

## 9.5 Ankieta dot. kosztów leczenia czerniaka

### Ankieta dot. kosztów leczenia czerniaka

Celem ankiety jest zebranie danych dotyczących rodzaju i kosztów w grupie pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią łączoną (dabrafenibem i trametynibem). Dane te zostaną wykorzystane w analizie ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla terapii łączonej.

Ankieta dotyczy populacji pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

- Proszę o określenie średniej liczby procedur w roku (lub braku ich wyosignowania) u pacjenta z progresją po leczeniu sktywnym, u którego będzie stosowane tylko leczenie objawowe. Proszę o dopisanie dodatkowych procedur i częstości ich stosowania w roku, jeśli są udzielane chorczemu a nie zostały wymienione w tabeli poniżej.

Pacjent z progresją po leczeniu, u którego stosowane jest tylko leczenie objawowe	
Średnia liczba procedur w roku	Komentarz
Porada ambulatoryjna obejmująca badania	Proszę o określenie jakie badania rozliczane przez NFZ w ramach porad ambulatoryjnych są obecnie najczęściej i jak często?
Porada ambulatoryjna bez badań	
Hospitalizacja	Jeśli to możliwe proszę o określenie, najczęściej przepisywanej JGP?
Pozycjonowa tomografia emisyjna	
Scyntygrafia kości	

2. Pacjenci po progresji na leczeniu terapią łąkową/*avastin*/i*trastuzumabem* lub *laprasolamem* mogą otrzymać leczenie *ipilimumabem*. Proszę o określenie odsetka pacjentów, którzy po progresji otrzymują leczenie *ipilimumabem*. Jeśli część pacjentów otrzymuje inne leczenie proszę o wskazanie leku (schematu leczenia) i odsetka pacjentów.

Terapia	Odsetek pacjentów, którzy otrzymają tę terapię po wystąpieniu progresji
<i>ipilimumab</i> , określone zgodnie z programem lekowym	

3. Proszę o określenie zużycia zasobów wynikających z działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia.

	Leki/procedury	Zużycie
Pacjent z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia		
Pacjent z rakiem kolczystokomorowym (lub z rakiem wielokomorowym kolczystokomorowym)		
Pacjent z porażeniem 3 lub 4 stopnia		
Pacjent z wysypką 3 lub 4 stopnia		

**Dziękujemy za wypełnienie ankiety**

## 9.6 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych

Pytanie 1.1. Proszę o określenie średniej liczby procedur w roku (lub braku ich występowania) u pacjenta z progresją po leczeniu aktywnym, u którego będzie stosowane tylko leczenie objawowe. Proszę o dopisanie dodatkowych procedur i częstotści ich stosowania w roku, jeśli są udzielane choremu a nie zostały wymienione w tabeli poniżej.

Tab. 55 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 1 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.

	[REDACTED]		[REDACTED]		Opinie ze spotkania <sup>1a</sup>
	Liczba w roku	Liczba w roku	Komentarz	Liczba w roku	
Porada ambulatoryjna obejmująca badania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porada ambulatoryjna bez badań	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porada w poradni medycyny paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozytonowa tomografia komputerowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scyntygrafia kości	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* w ankiecie nie zamieszczono komentarzy

Tab. 56 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 2 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opinie ze spotkania <sup>1a</sup>
Odsetek pacjentów stosujących ipilimumab w II linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

				Opinie ze spotkań <sup>10</sup>
Odsetek pacjentów stosujących chemioterapię (dakarbazynę) w II linii				

Tab. 57 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 3 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniach ekspertów po wykonaniu ankiety.

Działanie niepożądane				Opinie ze spotkań <sup>10</sup>
Pacjent z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia				
Pacjent z rakiem koleczystokomorowym (lub z rakiem koleczystokomorowym)				
Pacjent z gorączką 3 lub 4 stopnia				
Pacjent z wysypką 3 lub 4 stopnia				

+

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	11
Tab. 2 Odsetek pacjentów z mutacją BRAF. ....	13
Tab. 3 Odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu III lub IV.....	14
Tab. 4 Populacja docelowa - oszacowania ekspertów klinicznych.....	16
Tab. 5 Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach programu lekowego leczenia czerniaka złośliwego skóry w 2014 roku. ....	17
Tab. 6 Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.....	18
Tab. 7 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej na podstawie prognozy wnioskodawcy.....	19
Tab. 8 Podsumowanie oszacowań rocznej liczebności populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dt. minimalnych wymagań. ....	19
Tab. 9 Koszt terapii skojarzonej na podstawie deklaracji wnioskodawcy.....	20
Tab. 10 Koszt dawki dabrafenibu (w monoterapii) i wemurafenibu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.....	21
Tab. 11 Dawkowanie porównywanych interwencji.....	21
Tab. 12 Współczynnik względnej intensywności dawki (RDI) .....	22
Tab. 13 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym. ....	22
Tab. 14 Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. ....	23
Tab. 15 Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wprowadzone do modelu.....	24
Tab. 16 Działania niepożądane $\geq 3$ stopnia zarejestrowane w badaniach klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej spełniające kryterium włączenia. ....	24
Tab. 17 Koszt leczenia działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia oszacowany na podstawie zużycia wskazanego przez ekspertów klinicznych.....	25
Tab. 18 Przeżycie wolne od progresji w badaniu COMBI-V i COMBI-D.....	26
Tab. 19 Zmiana średniej miesięcznej liczby sprzedawanych opakowań preparatu Zelboraf przed i po wprowadzeniu ograniczenia do programu lekowego. Oszacowanie własne na podstawie danych NFZ.....	27
Tab. 20 Udział terapii skojarzonej, wemurafenibu i dabrafenibu w leczeniu populacji docelowej. Prognoza zleceniodawcy. Scenariusz istniejący.....	28
Tab. 21 Udział terapii skojarzonej, wemurafenibu i dabrafenibu w leczeniu populacji docelowej. Prognoza zleceniodawcy. Scenariusz nowy. ....	28



Tab 22 Roczne koszty refundacji wemurafenibu na podstawie danych NFZ z okresu od sierpnia 2014 do lipca 2015.....	31
Tab 23 Aktualne roczne wydatki NFZ na pacjentów w stanie klinicznym opisanym we wniosku.....	31
Tab 24 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz podstawowy, analiza z RSS i bez RSS, perspektywa NFZ.....	32
Tab 25 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz podstawowy, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	33
Tab 26 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz podstawowy, bez RSS, perspektywa NFZ.....	34
Tab 27 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz podstawowy, z RSS, perspektywa NFZ.....	35
Tab 28 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz podstawowy, z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	36
Tab 29 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy, analiza bez RSS, perspektywa NFZ.....	37
Tab 30 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy, analiza z RSS, perspektywa NFZ.....	38
Tab 31 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	39
Tab 32 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz minimalny, analiza z RSS i bez RSS, perspektywa NFZ.....	40
Tab 33 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz minimalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	41
Tab 34 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz minimalny, bez RSS, perspektywa NFZ.....	42
Tab 35 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz minimalny, z RSS, perspektywa NFZ.....	43
Tab 36 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz minimalny, z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	44
Tab 37 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny, analiza bez RSS, perspektywa NFZ.....	45
Tab 38 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny, analiza z RSS, perspektywa NFZ.....	46
Tab 39 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	47

Tab 40 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz maksymalny, analiza z RSS i bez RSS, perspektywa NFZ.....	48
Tab 41 Wyniki scenariusza istniejącego: scenariusz maksymalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	49
Tab 42 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz maksymalny, bez RSS, perspektywa NFZ.....	50
Tab 43 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz maksymalny, z RSS, perspektywa NFZ. ....	51
Tab 44 Wyniki scenariusza nowego: scenariusz maksymalny, z i bez RSS, perspektywa pacjenta .....	52
Tab 45 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny, analiza bez RSS, perspektywa NFZ.....	53
Tab 46 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny, analiza z RSS, perspektywa NFZ.....	54
Tab 47 Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny, analiza z i bez RSS, perspektywa pacjenta.....	55
Tab 48 Wycena świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	75
Tab 49 Wycena punktu w poradni onkologicznej na podstawie kontraktów o środków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.....	76
Tab 50 Koszt DDD niezłożonego, refundowanego leku przeciwnadciśnieniowego.....	76
Tab 51 Koszt zabiegu usunięcia zmiany .....	89
Tab 52 Koszt hospitalizacji z powodu gorączki na podstawie statystyki JGP z 2014 roku .....	90
Tab 53 Koszt hydrokortyzonu w maści na podstawie obwieszczenia MZ z 26 sierpnia 2015 .....	90
Tab 54 Koszt antybiotyku w maści na podstawie cen z 5 aptek internetowych w dniu 2015.11.16. ....	91
Tab 55 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 1 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.....	94
Tab 56 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 2 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.....	94
Tab 57 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 3 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.....	95

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych.....	14
Ryc. 2 Oszacowanie populacji na podstawie danych refundacyjnych .....	15
Ryc. 3 Miesięczna liczba zrefundowanych opakowań preparatu Zelboraf od momentu wprowadzenia do refundacji (Źródło: dane NFZ).....	29
Ryc. 4 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami losowymi ( $I^2=90,7\%$ ).....	71
Ryc. 5 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q, $p=0,04$ ).....	71
Ryc. 6 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=35,7\%$ ).....	72
Ryc. 7 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q, $p<0,01$ ).....	72
Ryc. 8 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=0\%$ ).....	73
Ryc. 9 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q, $p=0,31$ ).....	73
Ryc. 10 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=39,7\%$ ).....	74
Ryc. 11 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q, $p=0,60$ ).....	74

## PIŚMIENNICTWO

<sup>1</sup> [REDACTED] Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2015.

<sup>2</sup> AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) [dostęp 22.03.2013r.].

<sup>3</sup> 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. <http://bip.mz.gov.pl/index?nr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&ny=573&na=19625> [dostęp 15.02.2013r.].

<sup>4</sup> Tafinlar®, Mekinist®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 01.12.2015].

<sup>5</sup> Wojciechowska U, Diđkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Warszawa 2014

<sup>6</sup> Lin K, Baritaki S, Militello L, Malaponte G, Bevilacqua Y, Bonavida B. The role of B-RAF mutations in melanoma and the induction of EMT via dysregulation of the NF-κB/Snail/RKIP/PTEN circuit. *Genes and Cancer* 2010, 1:409-420.

<sup>7</sup> Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both? *Current Oncology Reports* 2011, 13: 479-487.

<sup>8</sup> Fedorenko IV, Paraiso KHT, Smalley KSM. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochemical Pharmacology*; 82: 201-209.

<sup>9</sup> Styperek A, Kimball AB. Malignant melanoma: The implications of cost for stakeholder innovation. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2012 4(2): 66-76.

<sup>10</sup> Ługowska I, Szkulcka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysodzi P, Błaszczyk E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*, 2012, 2, 41-47.

<sup>11</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty DGL o wartości refundacji od stycznia do lipca 2014 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-lipiec-2014-r-.6498.html> [dostęp: 27.08.2015] z 2014 roku <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html> [dostęp: 10.08.2015] z erratą <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html> [dostęp: 10.08.2015], od stycznia do lipca 2015 roku <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6768.html> [dostęp: 16.11.2015].

<sup>12</sup> European Medicine Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf) [dostęp: 2015.08.18].

<sup>13</sup> Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.

<sup>14</sup> Dane niepublikowane przekazane przez wnioskodawcę razem z modelem ekonomicznym.

<sup>15</sup> Sekretarz stanu w Ministerstwie Zdrowia Sławomir Neumann. Odpowiedź na interpelację nr 31902 w sprawie zaprzestania refundacji leku Wemurafenib (Zelboraf) wykorzystywanego w leczeniu czerniaka. <http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsn?kcv=0F44B64B> [dostęp: 2015.11.30].

<sup>16</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Tafinlar (dabrafenib) w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600. Analiza weryfikacyjna. AOTM-BP-4351-1/2014. [http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/1.05/AWA/AOTM-BP-4351-1-2014\\_AWA\\_Tafinlar.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2014/1.05/AWA/AOTM-BP-4351-1-2014_AWA_Tafinlar.pdf) [dostęp: 2015.08.03].

<sup>17</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała nr 4/2015/II z 17 marca 2015 <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-przezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii.6343.html> [dostęp: 2015.08.18].

<sup>18</sup> Opinia ekspertów klinicznych udzielona na spotkaniu poświęconym terapii skojarzonej zorganizowanym przez wnioskodawcę w dniu 4 września 2015 roku. Eksperti, którzy wzięli udział w spotkaniu [redacted]

<sup>19</sup> EMA. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human/medicines/human/002604/smons/positive/human\\_smon\\_000861.jsp&mid=WCE0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human/medicines/human/002604/smons/positive/human_smon_000861.jsp&mid=WCE0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human) [dostęp: 2015.09.16].

<sup>20</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).

<sup>21</sup> Zarządzenie nr 85/2015/DGL Pr zesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 roku.

<sup>22</sup> Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych: [redacted]

<sup>23</sup> Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probstach V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):444-51.

<sup>24</sup> Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. Abstract Search - European Cancer Congress 2015 <http://www.europecancongress.org/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21877> [dostęp: 2015.12.14].

<sup>25</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty DGL o wartości refundacji od marca 2013 do sierpnia 2015 <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 2015.11.27].

<sup>26</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 2015.09.16].

<sup>27</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 2015.11.25].

<sup>28</sup> Zarządzenie 79/2014/DŚOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014.

<sup>29</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach z 2015 roku. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 2015.09.14].

<sup>30</sup> Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych. Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

<sup>31</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 2015.09.15].