

Niwolumab w skojarzeniu
z ipilimumabem w leczeniu dorosłych
pacjentów z czerniakiem skóry lub
błon śluzowych
w stadium zaawansowania
III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją
PD-L1 poniżej 5%
– analiza wpływu na system ochrony
zdrowia

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	5
INDEKS SKRÓTÓW	7
STRESZCZENIE.....	8
1. CEL ANALIZY	10
2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	11
2.1. DEFINICJA	11
2.2. ROZPOZNANIE	11
2.3. ZAPADALNOŚĆ I ROZPOWSZECHNIENIE	14
2.4. ROKOWANIE I PRZEŻYCIE	15
2.5. LECZENIE	18
2.6. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO	18
3. ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIAZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....	20
3.1. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	20
3.1.1. <i>Populacja</i>	20
3.1.2. <i>Wnioskowane warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo[®] (niwolumab) oraz Yervoy[®] (ipilimumab)</i>	21
3.1.3. <i>Aktualna praktyka kliniczna (opcjonalne technologie medyczne)</i>	22
3.1.4. <i>Perspektywa</i>	25
3.1.5. <i>Horyzont czasowy</i>	25
3.1.6. <i>Porównywane scenariusze</i>	25
3.1.7. <i>Forma przedstawienia wyników</i>	26
3.1.8. <i>Dyskontowanie</i>	26
3.1.9. <i>Metodyka przeprowadzenia obliczeń; model</i>	26
3.2. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	30
3.2.1. <i>Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i> .30	
3.2.1.1. Liczebność nowych chorych z danym umiejscowieniem czerniaka bez podziału na stadia zaawansowania, 1. linia leczenia	31
3.2.1.2. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka skóry (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia.....	32
3.2.1.3. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka błony śluzowej (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia	35
3.2.1.4. Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka pozaskórnego w lokalizacjach innych niż błona śluzowa (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia	36
3.2.1.5. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych	37
3.2.2. <i>Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab</i>	38
3.2.2.1. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów	38
3.2.2.2. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka	41

3.2.2.3.	Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z projektowym programem lekowym	43
3.2.3.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	44
3.2.4.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe	44
3.3.	UDZIAŁY TECHNOLOGII LEKOWYCH W LICZBIE LEZONYCH PACJENTÓW	46
3.3.1.	Udziały w scenariuszu istniejącym, 1. linia leczenia	46
3.3.2.	Udziały w scenariuszu nowym, 1. linia leczenia	48
3.3.1.	Udziały w scenariuszu istniejącym, 2. linia leczenia	49
3.3.2.	Udziały w scenariuszu nowym, 2. linia leczenia	51
3.4.	KOSZTY	53
3.4.1.	Koszty niwolumabu i ipilimumabu	53
3.4.1.1.	Instrument dzielenia ryzyka	54
3.4.2.	Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka	54
3.4.3.	Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii w Polsce	55
3.4.4.	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych	56
3.4.5.	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii	57
3.4.6.	Koszt leczenia działań niepożądanych	57
3.5.	ZUŻYCIE ZASOBÓW ORAZ KOSZTY MIESIĘCZNE	59
3.6.	PRAWDOPODOBIENSTWA PROGRESJI I PRZEŻYCIA	65
3.7.	PRAWDOPODOBIENSTWO REZYGNACJI Z POWODU WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH	66
3.8.	DŁUGOŚĆ LECZENIA W 2. LINII	66
3.9.	POZOSTAŁE PARAMETRY MODELU	67
3.10.	AKTUALNE ROCZNE KOSZTY LECZENIA CHORYCH NA CZERNIAKA	67
3.11.	ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WYJŚCIOWYCH DO MODELU	68
3.12.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	69
3.12.1.	Zużycie zasobów: liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 1. linii	69
3.12.2.	Analiza podstawowa	71
3.12.3.	Koszt refundacji niwolumabu i ipilimumabu	77
3.12.4.	Analiza scenariuszy skrajnych	78
3.12.5.	Analiza wrażliwości	81
3.13.	DYSKUSJA, OGRANICZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET, WNIOSKI	82
4.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	86
5.	OCENA ASPEKTÓW ETYCZNYCH I SPOŁECZNYCH	87
6.	ANEKS	88
	██████████	88
	████████████████████	95
6.2.	LICZBA ZACHOROWAŃ NA CZERNIAKA SKÓRY (DANE HISTORYCZNE 1999-2013 ORAZ PROGNOZA 2014-2021)	101
6.3.	PRZEBIEG CHOROBY W WARUNKACH POLSKICH – CZERNIAK	105
6.4.	ZESTAWIENIE ZAŁOŻEŃ TWORZĄCYCH WERSJE OSZACOWAŃ LICZEBNOŚCI	106
6.5.	DOPASOWANIE PARAMETRYCZNYCH KRZYWYCH PRZEŻYCIA DO KRZYWYCH KAPLANA-MEIERA WYZNACZONYCH DLA PEMBROLIZUMABU	108

6.6.	ŹRÓDŁA DANYCH NARODOWEGO FUNDUSZU O KWOCIE ZREFUNDOWANYCH LEKÓW.....	109
6.7.	KOSZTY SUBSTANCJI UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE	110
6.8.	CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH.....	117
7.	SPIS TABEL.....	119
8.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	123
9.	PIŚMIENNICTWO	124

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu• Zbieranie danych kosztowych• Dostosowanie modelu• Analiza krzywych przeżycia• Walidacja modelu• Wykonanie obliczeń• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Opracowanie dokumentu• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu• Zbieranie danych kosztowych• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: wrzesień 2016 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTED]	<p>Zakres aktualizacji analizy:</p> <ul style="list-style-type: none">• Analiza kosztów• Krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 < 5%• Dostosowanie danych do zaktualizowanego badania ankietowego (mn. udziały poszczególnych schematów leczenia w I II linii, przejście ryznku przez interwencję wnioskowaną)• Dane Krajowego Rejestru Nowotworów• Dostosowanie analizy do zmienionych zapisów obecnego i projektowanego programu lekowego• Odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none">▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej▪ Koncepcja analizy
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none">▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia aktualizacji analizy: styczeń 2018 r.

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

Dane kontaktowe:

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

Raport wykonano na zlecenie firmy: Bristol-Myers Squibb Polska

INDEKS SKRÓTÓW

AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
BIC	Kryterium informacyjne Bayesowskie
BRAF(-)	brak mutacji w genie BRAF
BRAF(+)	obecność mutacji w genie BRAF
DTIC	dakarbazyna
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mg	miligram
mln	miliony
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej (ang. <i>Programmed death receptor -1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
TNM	Klasyfikacja nowotworów (ang. <i>tumour, nodes, metastasis</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

W związku ze zmianami w zapisach proponowanego programu lekowego dla interwencji wnioskowanej, a także zmianami w zapisach obecnie obowiązujących programów lekowych w czerniaku, w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań, przeprowadzono aktualizację analizy względem pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, z ekspresją PD-L1 < 5%.

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

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

Metodyka i założenia

Produkty lecznicze Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) są wskazane do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Populację docelową w analizie stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (w tym: „ekspresja PD-L1 poniżej 5%”).

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

- **scenariusz istniejący:** w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że nie zostanie wprowadzony wnioskowany program lekowy;
- **scenariusz nowy:** wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w ramach wnioskowanego programu lekowego; finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wpłynie na praktykę kliniczną: w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2018-2020).

Wielkość populacji docelowej, oszacowana została w oparciu o wskazania czterech polskich ekspertów klinicznych. W skali roku do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem kwalifikowałoby się w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy [REDAKTURA]. Niemniej jednak, nie wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie terapią skojarzoną (część pacjentów leczona będzie technologiami opcjonalnymi). Udział rozpatrywanej terapii w liczbie pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego wyznaczono w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych.

[REDAKTURA]

[REDAKTURA] Na wzrost liczby pacjentów bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy ze względu na dobre efekty leczenia terapią skojarzoną kontynuują leczenie w kolejnych latach (zgodnie z zapisami programu lekowego niwolumab jest podawany pacjentom dopóki nie wystąpi progresja choroby).

Podstawowym wynikiem analizy jest koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Przeprowadzono analizę wrażliwości oszacowania kosztu inkrementalnego, przy założeniu alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej, udziału terapii kombinowanej w liczbie leczonych pacjentów.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

Przewidywane dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wyższej skuteczności w porównaniu do aktualnego standardu leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Wprowadzenie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab do programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych” spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego na refundację substancji podawanych w ramach programów lekowych. Jednocześnie lekarze prowadzący chorych z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym czerniakiem uzyskają możliwość stosowania nowego schematu leczenia, wydłużającego czas bez progresji choroby.

1. CEL ANALIZY

W związku ze zmianami w zapisach proponowanego programu lekowego dla interwencji wnioskowanej, a także zmianami w zapisach obecnie obowiązujących programów lekowych w czerniaku, w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań, przeprowadzono aktualizację analizy względem pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, z ekspresją PD-L1 < 5%.

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

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

2.1. Definicja

Czerniak (łac. *melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub oka (tęczówki, naczyniówki). W odniesieniu do czerniaka, merytorycznie nie jest uzasadnione stosowanie określenia złośliwy [4].

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale mogą występować także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowiu lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [5].

Wśród nietypowych odmian czerniaka wymienia się:

- czerniaka błony śluzowej,
- czerniaka sromu i pochwy,
- czerniaka męskich narządów płciowych,
- czerniaka okolicy odbytu i odbytnicy,
- czerniaka łożyska paznokcia,
- czerniaka okolicy podeszwowej (częsta lokalizacja czerniaka u osób rasy innej niż biała),
- czerniaka powieki [7].

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%), okolicach odbytu (około 20%) [8].

2.2. Rozpoznanie

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. W postaci wczesnej czerniaka skóry, zmiany są płaskie, niesymetryczne o nieregularnym kształcie i wielobarwne. W postaci zaawansowanej, zmiany często są wypukłe ponad poziom skóry, a w części przypadków owrzodziały. Czasem pierwszym objawem czerniaka jest powiększenie węzłów chłonnych drenujących obszar w którym rozwinął się nowotwór, szczególnie w przypadku czerniaka odbytu lub czerniaka podpaznokciowego [5].

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy stóp oraz skórę między palcami. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka podpaznokciowego, błony śluzowej (np. odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka. Pełne przedmiotowe badanie skóry pozwala w większości przypadków na trafne wybranie podejrzanych zmian do weryfikacji histopatologicznej [5]. W wywiadzie lekarskim należy zebrać informacje dotyczące czynników zwiększających ryzyko zachorowania (przypadki nowotworów w rodzinie, wcześniejsze poparzenia słoneczne). Istotna jest również ocena węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych, pachwinowych) [4].

Zalecany badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce jest dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermoskopia. Najprostsza technika dermoskopowa, tzw. trypunktowa skala dermoskopowa, opiera się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-biały welon. Czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2% [6]. Podstawą rozpoznania

czerniaków skóry i ustalenia rokowania jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej (mikrostopniowanie I). Postępowanie inne niż biopsja wycinająca nie daje prawidłowego rozpoznania. Podejrzaną zmianę skórną wycina się w całości z niewielkim marginesem, a w razie potwierdzenia czerniaka, w zależności od jego zaawansowania, podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak, aby uzyskać optymalny margines chirurgiczny [5, 6].

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

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego,
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku, lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$ (czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b-T4b według klasyfikacji TNM AJCC/IUAC 2010),
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych [6].

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bezobjawowych nie są konieczne inne badania dodatkowe, a w tym – badania komputerowej tomografii (KT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Wykonanie badania KT lub PET obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych. W przypadku klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania KT miednicy [6].

Wczesny czerniak skóry powinien być różnicowany głównie ze zmianami łagodnymi, znamionami atypowymi, znamionami błękitnymi, plamami soczewicowatymi, rogowaceniem słonecznym barwnikowym, powierzchownym rakiem podstawnokomórkowym skóry, znamieniem Spitz'a i pozasutkową postacią choroby Pageta. W przypadku czerniaka rozwiniętego (zaawansowanego miejscowo) należy wykluczyć m.in. brodawkę łojotokową, włókniaka twardego skóry, rogowiaka kolczystokomórkowego, raka podstawnokomórkowego barwnikowego, naczylniaka i mięsaka Kaposiego [6].

Wczesne wykrycie czerniaków błon śluzowych jest trudne ze względu na ich anatomiczną lokalizację. Rozpoznanie musi opierać się na pełnej grubości biopsji podejrzanego ogniska, z wyjątkiem małych zmian odpowiednich dla biopsji wycinającej. Biopsja wycinkowa powinna zawierać reprezentatywną próbkę z granicy zmiany, aby pomóc patologowi w rozróżnieniu pierwotnego czerniaka śluzówki od przerzutu [8].

Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka

Obecnie do oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM (ang. *tumour, nodes, metastasis*) zatwierdzonej przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *International Union Against Cancer (IUAC)* (Tabela 1, Tabela 2). Klasyfikacja TNM opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranym z biopsji, a ocenie podlegają guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M) [5, 6, 9].

Tabela 1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM (na podstawie [6, 9]).

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

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

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

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania (na podstawie [6], [9]).

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

Stopnie kliniczne*				Stopnie patologiczne**			
				T1-4b	N1b	M0	
				T1-4b	N2b	M0	
			IIIc	T1-4b	N2c	M0	
				każdy T	N3	M0	
IV	każdy T	każdy N	każdy M1	każdy T	każdy N	każdy M1	

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

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

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

I i II stopień zaawansowania określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami (uogólniony) [4, 6].

U około 7-10% nowo zdiagnozowanych chorych nie jest możliwe precyzyjne określenie stopnia zaawansowania [23, 24]. W grupie pacjentów, u których możliwe jest określenie stopnia zaawansowania większość czerniaków skóry w Polsce rozpoznawana jest we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II stadium: łącznie 70-80%), w stadium III rozpoznawane jest 15-25% pacjentów, natomiast 5% rozpoznanych dotyczy IV stadium zaawansowania [6,10]. W USA natomiast, częściej rozpoznawane są czerniaki skóry w postaci zlokalizowanej (84% przypadków), dużo rzadziej z przerzutami regionalnymi (9%) i odległymi (4%) [11].

2.3. Zapadalność i rozpowszechnienie

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry [5]. Czerniak skóry z największą częstością występuje wśród osób rasy kaukaskiej szczególnie narażonych na promieniowanie słoneczne. Rocznie na świecie notuje się ponad 100 000 nowych zachorowań [16]. W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestruje się ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie. Najniższy odsetek zachorowań obserwuje się w Japonii (0,2/rok/100 000 mieszkańców), a najwyższy stwierdzany jest w Australii (do 60/rok/100 000 mieszkańców). W Europie najwięcej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii (15/rok/100 000), natomiast najmniej w krajach basenu Morza Śródziemnego (do 7/rok/100 000) [4].

Najaktualniejsze dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka skóry, pochodzą z raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2013 rok [17]. W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem i występuje z podobną częstością u mężczyzn i kobiet (12 miejsce wśród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 13 miejsce u kobiet). **Według KRN, w 2013 roku w Polsce odnotowano 1414 nowych przypadków czerniaka skóry wśród mężczyzn i 1613 przypadki u kobiet, co daje prawie 3027 nowych zachorowań.** Najczęściej chorują osoby w wieku 55-64 lat (kobiety i mężczyźni), jednakże w grupie osób młodych czerniak jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (szczególnie u młodych mężczyzn). Liczba nowych zachorowań w 2013 roku wynosiła 7,6/100 000 dla mężczyzn i odpowiednio 8,1/100 000 dla kobiet, zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,9/100 000 dla płci męskiej i 4,8/100 000 dla płci żeńskiej [17].

Od 1980 roku, zapadalność przez 30 lat zwiększyła się prawie 5-krotnie (Tabela 3). Mediana wieku zachorowania u obu płci jest podobna i wynosi około 60 lat, ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem [16]. Zgodnie z prognozami KRN dotyczącymi zachorowalności i umieralności trend wzrostu zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce będzie nadal obecny. **Uważa się, że liczba zachorowań w całej populacji Polski do 2025 roku może ulec nawet podwojeniu [19]. Na tle krajów UE, Polska charakteryzuje się około dwukrotnie niższą zapadalnością na czerniaki skóry, z umieralnością na wyższym poziomie niż średnia europejska, co może mieć związek z mniejszą**

wykrywalnością choroby we wczesnym stadium i dostępem do terapii w Polsce w porównaniu do innych krajów Europy [16].

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

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
1980**	611	1,7	1,5
1985**	832	2,2	1,9
1990**	913	2,4	2,0
1995**	1 294	3,4	2,7
2000**	1 729	4,5	3,3
2005**	2 188	5,7	4,0
2010**	2 544	6,6	4,3
2013**	3 027	bd	bd
2020***	3 492	bd	bd
2025***	4 021	bd	bd

bd: brak danych;

* określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [17];

** Tabela sporządzona na podstawie [16,25];

*** prognozy według KRN [19].

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

Tabela 4. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku (na podstawie [18, 17])

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

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w rozdziale 3.2 (str. 30).

2.4. Rokowanie i przeżycie

W przebiegu naturalnym choroby, czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty *in transit*), węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych [5]. Rokowanie jest zależne od stopnia zaawansowania klinicznego, we wczesnych stadiach rozwoju czerniaka wyleczalność sięga ponad 90% [4, 6,12].

Według danych *National Cancer Institute* (NCI), zlokalizowany czerniak skóry charakteryzuje się okresem 5-letniego przeżycia na poziomie 91,3%, natomiast z przerzutami regionalnymi 62,6%; przeżywalność chorych z przerzutami odległymi drastycznie maleje do 16,1% [10]. *American Cancer Society* (ACS) podaje bardziej szczegółowe wskaźniki przeżyć 5-letnich i 10-letnich dla konkretnych stadiów choroby (Tabela 5). Stadium I daje szansę

na przeżycie 10 lat po diagnozie prawie wszystkim pacjentom (około 90%). Przeżycie drastycznie zmniejsza się w stadium IV, w którym dziesięć lat po diagnozie dożywa jedynie 10-15% pacjentów [14].

Tabela 5. Wskaźniki przeżyć względnych według ACS

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

Tabela sporządzona na podstawie danych zgromadzonych w bazie AJCC Melanoma Staging [14].

Najdłuższe okresy przeżycia obserwuje się w przypadku przerzutów do skóry, tkanki podskórnej i węzłów chłonnych poza regionalnymi splotami, gorzej rokują przerzuty do płuc i narządów trzewnych. Mediana przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wynosi 37 miesięcy, a 5-letnie przeżycie całkowite 46% [4]. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. W przypadku nowotworu z przerzutami do narządów odległych chorzy umierają zwykle w okresie 12 miesięcy [5]. Współczesne analizy statystyczne potwierdzają, że w początkowych stadiach zaawansowania rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn, zależność ta jednak nie jest obserwowana w przypadku stadium IV. Znaczenie ma także wiek w momencie rozpoznania, osoby w starszym wieku z reguły gorzej rokują. Ustalenie czynników rokowniczych jest ważne w szczególności przy włączaniu chorych do badań klinicznych – czynniki rokownicze powinny być uwzględnione w kryteriach stratyfikacyjnych i końcowych opracowaniach wyników badań [4].

W ciągu ostatnich 20-30 lat rokowanie w czerniaku skóry istotnie się poprawiło [4]. W Polsce jednak wciąż wyśociowe zaawansowanie tego nowotworu jest dwukrotnie większe niż w krajach Europy Zachodniej, co przekłada się na odsetek wyleczeń w naszym kraju jedynie na poziomie 60-70% [15].

W Europie w 2012 roku czerniak skóry był przyczyną śmierci ponad 22 000 osób [21]. W Polsce w 2013 roku odnotowano 739 zgonów wśród mężczyzn i 661 zgonów wśród kobiet, co daje sumarycznie 1400 zgonów z powodu czerniaka skóry.

Liczba zgonów w przeliczeniu na 100 000 osób wynosiła odpowiednio 3,97 dla mężczyzn i 3,33 dla kobiet, a standaryzowany wskaźnik umieralności wynosił 2,47/100 000 dla mężczyzn i 1,52/100 000 dla kobiet. Czerniak skóry jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych powodujących zgony wśród młodych ludzi [17].

Czerniaki skóry charakteryzuje wysoka dynamika wzrostu nowych zachorowań, przy wolniejszym wzroście odsetka zgonów, co jest wynikiem coraz częstszego rozpoznawania choroby we wcześniejszych stopniach zaawansowania klinicznego i leczenia większego odsetka „wczesnych” czerniaków skóry. Trendy umieralności wykazują odmienne tendencje dla mężczyzn i kobiet. W populacji mężczyzn od dawna utrzymuje się trend wzrostowy, który według prognoz KRN będzie prawdopodobnie miał miejsce w przyszłości, szczególnie wśród mężczyzn powyżej 65 roku życia. W populacji kobiet oczekuje się natomiast stabilizacji umieralności, ze względu na zmniejszanie

się wskaźnika umieralności u kobiet młodszych i wzrost umieralności kobiet powyżej 65 roku życia. Szacuje się, że liczba zgonów w roku 2025 może wzrosnąć dwukrotnie w porównaniu do roku 2006 [19].

Tabela 6. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na czerniaka skóry w Polsce (na podstawie [16,19]).

Rok	Liczba zgonów	Umieralność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
1965	144	0,5	0,4
1970	224	0,7	0,7
1980	386	1,1	0,9
1990	657	1,7	1,4
2000	928	2,4	1,7
2010	1 191	3,1	1,8
2013	1 400	bd***	bd
2020**	1 482	bd	bd
2025**	1 689	bd	bd

* określa ile zgonów wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [17];

** prognozy według KRN;

*** brak danych.

Dane dotyczące przeżycia polskich pacjentów z czerniakiem skóry zostały opublikowane w 2009 roku w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Zdecydowanie lepszym rokowaniem cechuje się populacja kobiet, w której wskaźniki przeżyć są około 7-12% lepsze niż w populacji mężczyzn. Szczególnie zauważalna różnica w przeżyciach ze względu na płeć jest obserwowana w przypadku przeżyć 5-letnich. Osoby w wieku poniżej 44 lat, po zdiagnozowaniu czerniaka skóry, żyją dłużej niż chorzy ze starszych grup wiekowych. Wskaźniki przeżyć przedstawia Tabela 7 [22].

Tabela 7. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z czerniakiem skóry w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 (na podstawie [22]).

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

Według danych *National Cancer Institute* (NCI) 5-letnie przeżycie dla amerykańskich pacjentów ze zdiagnozowanym w latach 2004-2010 czerniakiem skóry wynosiło 91,3% (dla mężczyzn 89,3%, a dla kobiet 93,7%). Największym przeżyciem charakteryzowali się chorzy w wieku poniżej 45 lat [11]. Najaktualniejsze dane przedstawiające 1-letni, 3-letni i 5-letni okres przeżycia dla populacji amerykańskiej przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Wskaźniki przeżyć względnych u amerykańskich pacjentów z czerniakiem skóry, zdiagnozowanych w roku 2006 (na podstawie [11]; dane dla Stanów Zjednoczonych Ameryki).

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

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

Pacjenci z czerniakami śluzówki, charakteryzują się słabą przeżywalnością, 5 lat od rozpoznania przeżywa mniej niż 20% pacjentów. Wysoka śmiertelność wśród tej grupy pacjentów związana jest rozpoznaniem w późnym stopniu zaawansowania (z uwagi na lokalizację), ponadto czerniaki błon śluzowych wykazują częstą tendencję do tworzenia wznów miejscowych i przerzutów odległych [8].

2.5. Leczenie

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii. Postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne (biopsja wycinająca). Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się tylko w wybranych przypadkach. U chorych w stadium przerzutowym, dobór metody leczenia powinien być zindywidualizowany i uzależniony od sytuacji klinicznej. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków [4,5,6].

Szczegółowe informacje na temat leczenia czerniaka przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [26].

2.6. Wytyczne postępowania klinicznego

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

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono łącznie cztery dokumenty dotyczących zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na czerniaki skóry, opublikowanych w latach 2015-2016 przez następujące organizacje:

- *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry – 2016* [6];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2016* [27];

- *European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2015 [28];*
- *European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) – 2015 [13].*

Powyższe zalecenia opisano szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego [26].

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

3.1. Metodyka i założenia

3.1.1. Populacja

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [30].

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

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

3.1.2. Wnioskowane warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab)

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 [48], produkty lecznicze Opdivo® oraz Yervoy® są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

[Redacted text block]

Tabela 9 przedstawia warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy®.

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)

Produkt leczniczy	Opdivo®	Yervoy®
Substancja czynna	niwolumab	ipilimumab
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml 5909991220501	5 mg/ml; 1 fiol. po 10 ml, 5909990872442
	10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml 5909991220518	5 mg/ml; 1 fiol. po 40 ml, 5909990872459
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto	2 366,24 PLN (40 mg / op.)	17 077,00 PLN (50 mg / op.)
	5 915.61 PLN (100 mg / op.)	68 309,00 PLN (200 mg / op.)

3.1.3. Aktualna praktyka kliniczna (opcjonalne technologie medyczne)

Tabela 10 przedstawia substancje czynne, które zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 [48] podlegają refundacji w leczeniu chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w Polsce.

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

Substancja	Komentarze	Data wprowadzenia programu lekowego ¹
Programy lekowe		
WEMURAFENIB (Zelboraf®; ROCHE)	dotyczy dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, z potwierdzeniem mutacji BRAF V600; lek podawany w skojarzeniu z kobimetynibem	01.03.2013 r. [46] Zmiana od 01.03.2017 r. [77]
KOBIMETYNIB (Cotellic®; ROCHE)	dotyczy dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, z potwierdzeniem mutacji BRAF V600; lek podawany w skojarzeniu z wemurafenibem	01.03.2017 r. [77]
IPILIMUMAB (Yervoy®; BRISTOL MYERS SQUIBB)	dotyczy dorosłych pacjentów z potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; u których nieskuteczne było wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub u których stwierdzono brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację	01.03.2014 r. [47]
NIWOLUMAB (Opdivo®, BRISTOL MYERS SQUIBB)	dotyczy dorosłych pacjentów z potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; u których nie zastosowano wcześniej leczenia farmakologicznego lub u których nieskuteczne było wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub u których stwierdzono brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację	01.07.2016 r. [49]

Substancja	Komentarze	Data wprowadzenia programu lekowego ¹
PEMBROLIZUMAB (Keytruda®, MERCK)	dotyczy dorosłych pacjentów z potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; u których nie zastosowano wcześniej leczenia farmakologicznego lub u których nieskuteczne było wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub u których stwierdzono brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację	01.07.2016 r. [49]
DABRAFENIB (Tafinlar®, GLAXOSMITHKLINE)	dotyczy dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, z potwierdzeniem mutacji BRAF V600; lek podawany w skojarzeniu z trametynibem	01.07.2015 r. [34] Zmiana od 01.03.2017 r. [77]
TRAMETYNIB (Mekinist®, GLAXO GROUP)	dotyczy dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, z potwierdzeniem mutacji BRAF V600; lek podawany w skojarzeniu z dabrafenibem	01.03.2017 r. [77]

Chemioterapia⁴

- BLEOMYCIN SULPHATE
- CARBOPLATINUM
- CISPLATINUM
- CYKLOPHOSPHAMIDUM
- DACARBAZINUM
- DOXORUBICINUM
- ETOPOSIDUM
- IFOSFAMIDUM
- INTERFERONUM ALFA-2B
- MELPHALANUM
- MITOMYCINUM
- PACLITAXELUM
- TAMOXIFENUM
- VINBLASTINUM
- VINCRISTINUM
- VINOURELBINUM

Kod ICD-10 C43 zgodnie z zakresami wskazań objętych refundacją według ICD-10 w ramach chemioterapii

¹ podano datę wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, w którym po raz pierwszy uwzględniony został lek.

W publikacji Ługowska 2012 [10] przedstawiono praktykę kliniczną leczenia czerniaka skóry w stadium zaawansowania III i IV, w warunkach polskich. Informacje o praktyce klinicznej zostały zgromadzone w ramach badania ankietowego wśród czterech polskich ośrodków klinicznych. Informacje najprawdopodobniej odpowiadają stanowi z 2012 roku (w publikacji nie podano terminów przeprowadzenia badania ankietowego; dane kosztowe – zaczerpnięte z Zarządzeń Prezesa NFZ, Informatora o lekach Ministerstwa Zdrowia oraz medycznego portalu internetowego Medycyna Praktyczna – pochodzą z roku 2012 r.) W publikacji podano, że mutacja BRAF wystąpiła u 45% pacjentów nie kwalifikujących się do operacji (wycięcia). I i II stadium zaawansowania objęły łącznie 70% pacjentów (30% w I stadium oraz 40% w II stadium), natomiast stadia III i IV objęły odpowiednio 25% i 5% pacjentów. W stadium III nieoperacyjnym znajdowało się 15% pacjentów, natomiast u 5% pacjentów stwierdzono stadium IV nieoperacyjne. U ponad 75% pacjentów przeprowadzono wcześniej zabieg chirurgiczny.

Tabela 11. Praktyka kliniczna na podstawie polskiego piśmiennictwa oraz wykazów leków refundowanych

Na podstawie polskiej praktyki klinicznej w 2012 r. (Ługowska 2012 [10])		Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [48]	
Substancja	Odsetek pacjentów w 2012 r.	Technologie możliwe do zastosowania w 2016 r.	
		chorzy bez mutacji BRAF (BRAF(-))	chorzy z mutacją BRAF (BRAF(+))
Pierwsza linia leczenia			
DTIC	70%	Program lekowy: Ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia¹: bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum	Program lekowy: Wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia: jak w BRAF(-)
DDP/DTIC/VBL	30%		Program lekowy: Ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia¹: bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum
Druga linia leczenia			
BLEO/DTIC/VCR	33,33%	Program lekowy: Ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia¹: bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum	Program lekowy: Wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia: jak w BRAF(-)
karboplatyna/paklitaksel	24,56%		Program lekowy: Wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia: jak w BRAF(-)
DTIC	16,67%		Program lekowy: Wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia: jak w BRAF(-)
DDP/paklitaksel	16,67%		Program lekowy: Wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia: jak w BRAF(-)
DDP/DTIC/VBL	8,77%		Program lekowy: Wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab Chemioterapia: jak w BRAF(-)
Trzecia linia leczenia			
karboplatyna/paklitaksel	50%	Chemioterapia¹: bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum	Chemioterapia: jak w BRAF(-)
paklitaksel	50%		Chemioterapia: jak w BRAF(-)

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

Na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród czterech polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka (wraz z aktualizacją raportu przeprowadzono także aktualizację badania ankietowego, w której odpowiedzi przedstawiło trzech ekspertów). Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie danych dotyczących aktualnej praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną. Tabela 12 przedstawia zagregowane wyniki badania ankietowego w zakresie aktualnej praktyki klinicznej dla grupy pacjentów bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1).

Porównując wyniki badania ankietowego z danymi z publikacji Ługowska 2012 [10] należy zauważyć zwiększenie liczby możliwych opcji terapeutycznych wraz z dopuszczeniem do ich finansowania z środków płatnika publicznego w pierwszej linii leczenia.

3.1.4. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych oraz chemioterapii wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [1].

3.1.5. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest okresem czasu, w którym szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. [1]

Wykorzystany w analizie wpływu na budżet model ekonomiczny prezentuje wyniki dla trzyletniego horyzontu czasowego i dla takiego okresu czasu zostały zaprezentowane wyniki (lata 2018-2020). Należy jednak pamiętać, że możliwe zmiany programów lekowych (rozszerzenie kryteriów włączenia do leczenia, potencjalna możliwość refundacji nowych substancji w leczeniu czerniaka), a także możliwe przyszłe zmiany cen substancji czynnych uwzględnionych w bieżącej analizie, sprawiają że wyniki dla roku trzeciego mogą być obciążone niepewnością.

3.1.6. Porównywane scenariusze

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

Scenariusz istniejący

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

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Finansowanie stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wpłynie na praktykę kliniczną, zmianie ulegną również udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych w pierwszej i drugiej linii leczenia [52].

3.1.7. Forma przedstawienia wyników

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

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

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

Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w celu zbadania wpływu kluczowych danych i założeń analizy na jej wyniki.

3.1.8. Dyskontowanie

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

3.1.9. Metodyka przeprowadzenia obliczeń; model

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego symulacji przebiegu choroby pacjenta kwalifikującego się do wnioskowanego programu lekowego. Model ten został przygotowany w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka, a utworzono go opierając się na skrószycie kalkulacyjnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej [50] (autorzy niniejszej analizy dostosowali model [50], w którym rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii, tak aby raportował on koszty i efekty

związane z terapią skojarzoną na potrzeby analizy koszty-użyteczność, a następnie, tak, aby uwzględnić koszty wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie wpływu na budżet).

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywności. W analizie wpływu na budżet uwzględniono trzy pierwsze lata leczenia (tj. trzy pierwsze lata modelowania).

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

W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia*. W stanie *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia* uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w trakcie leczenia pacjenta w tym stanie (tj. w trakcie 1. linii leczenia). Pacjent pozostaje w stanie *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia* do chwili progresji albo zmiany leczenia spowodowanej wystąpieniem nieakceptowalnej toksyczności (co oznacza przejście do stanu *Progresja/kolejna linia leczenia*) albo zgonu (co oznacza przejście do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 3.6).

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

Zgodnie z polską praktyką kliniczną, w tym zapisami programów lekowych leczenia czerniaka [32], w analizie przyjęto, że długość leczenia w stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* trwa aż do wystąpienia kolejnej progresji. W celu oszacowania liczby miesięcy terapii drugiej linii, przyjęto dane z randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych schematów leczenia (przeżycie wolne od progresji, czas do progresji). Wykorzystane w analizie wpływu na budżet wartości zaprezentowano w rozdziale 3.8

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

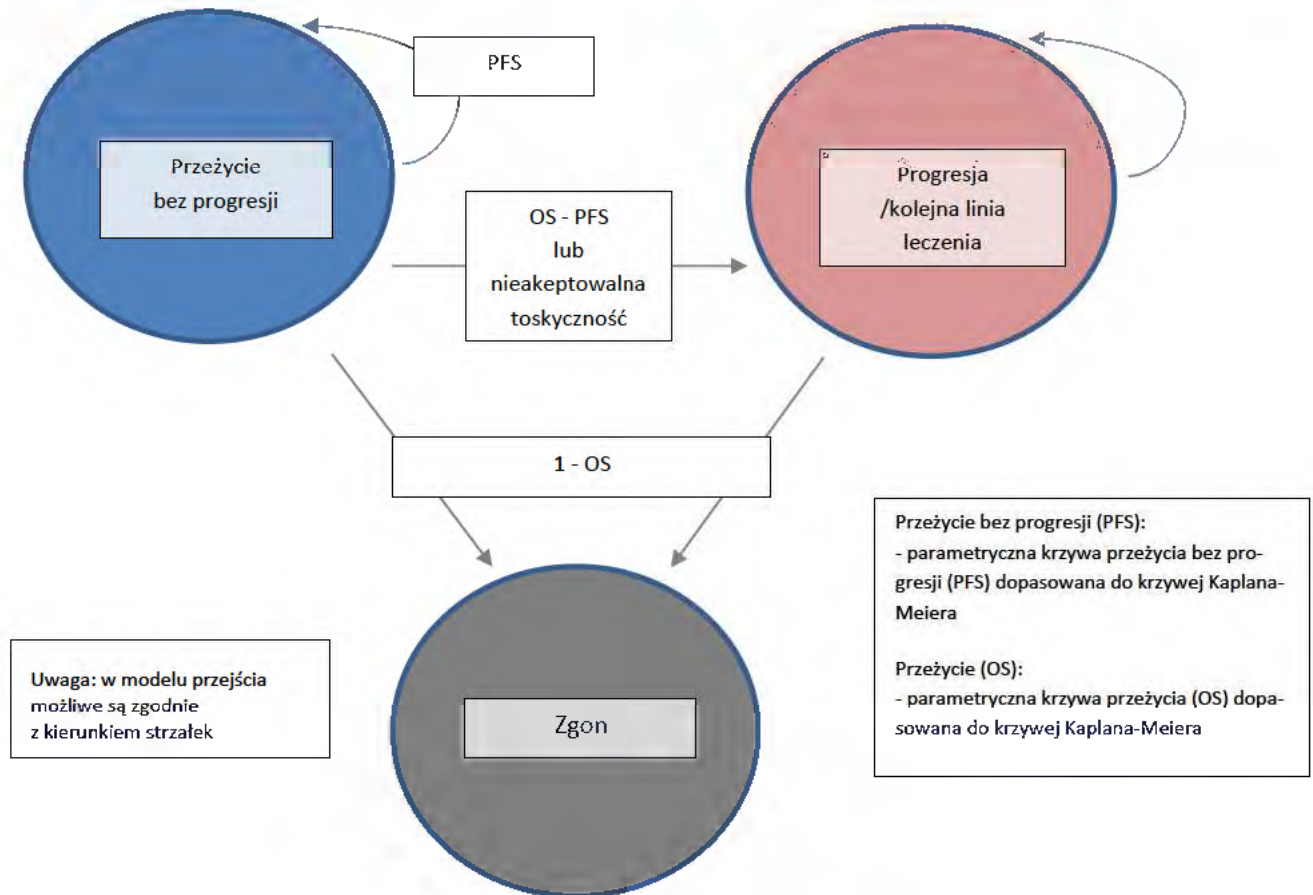
Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji

przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (PFS, OS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez progresji*.

Wykres 1.

Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem



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

- koszty według poszczególnych kategorii kosztowych (koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia po stwierdzeniu progresji choroby), w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- odsetek pacjentów leczonych w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- oczekiwana liczba miesięcy życia w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- oczekiwana liczba miesięcy życia bez progresji w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia.

Powyższe wartości wyznaczono dla każdej technologii medycznej uwzględnionej w niniejszej analizie wpływu na budżet. Dla wszystkich uwzględnionych schematów chemioterapii (dakarabazyna, schematy oparte o dakarabazynę, karboplatyna + paklitaksel) przyjęto upraszczające założenie, że skuteczność oraz koszty dla tych schematów będą równe skuteczności i kosztom chemioterapii z zastosowaniem dakarabazyny (w związku z niewielką liczbą pacjentów leczonych innymi schematami chemioterapii niż dakarabazyna w I linii, przyjęte uproszczenie nie wpływa znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet).

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

- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 1. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie generować będzie populacja rozpoczynająca leczenie w 1. roku w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 2. roku przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne dla każdego z kolejnych lat (tj. kolejno: dla 1. oraz 2. roku od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie populacja rozpoczynająca leczenie w 2. roku generować będzie w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- analogicznie postąpiono dla 3 roku.

Dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach 1. linii leczenia rozpoczynają leczenie wraz z początkiem roku kalendarzowego (przyjęte uproszczenie nie wpływa znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet).

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

3.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przeprowadzono w oparciu o polskie dane epidemiologiczne pochodzące z piśmiennictwa oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów (szczegóły oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.2.1, str. 30.).

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab, przeprowadzono dwa niezależne od siebie oszacowania liczebności populacji docelowej, opierając się na następujących alternatywnych źródłach danych (szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 3.2.2, str. 38):

- 1) polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka (pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów);
- 2) badanie ankietowe przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka.

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

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, produkt Opdivo[®] (niwolumab) jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem [30].

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

W analizie przyjęto, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym). Z kolei populacja kwalifikująca się do wnioskowanego programu lekowego stanowi subpopulację spośród wszystkich chorych kwa-

lifikujących się zgodnie z zapisami Charakterystyk produktu leczniczego. [30, 31] Wskazania do stosowania zawarte w Charakterystykach nie wyróżniają lokalizacji, natomiast wnioskowany program lekowy dotyczy czerniaka skóry lub błony śluzowej. W związku z wyróżnieniem lokalizacji w programie lekowym, oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana przeprowadzono z uwzględnieniem następujących lokalizacji czerniaka:

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

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

Według najbardziej aktualnych danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na czerniaka skóry (kod ICD-10 C43) w roku 2015 wyniosła 3 597. Horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet obejmował lata 2018-2020 w związku z czym wymagane było przeprowadzenie prognozy liczby zachorowań. W oparciu o dane historyczne (z lat 1999-2015) Krajowego Rejestru Nowotworów wyznaczono prognozę liczby zachorowań w latach 2016-2020 (szczegóły metodyki prognozowania przedstawiono w rozdziale 6.2, str. 101). Według prognozy liczba zachorowań wzrosnie do 3 792 przypadków w 2020 roku (Tabela 76 na str. 104. zawiera zestawienie danych historycznych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz prognozę liczby zachorowań).

Umiejscowienie czerniaka może obejmować skórę jak również inne narządy (błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, dróg oddechowych, opony mózgowe, błona naczyniowa oka). Tabela 13 przedstawia odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych.

Tabela 13. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych

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

¹ na podstawie publikacji Michalska-Jakubus 2006 [20]; dane pochodzą z lat 1987-2003;

² na podstawie artykułu opisującego zasady leczenia chirurgicznego w czerniaku; dane epidemiologiczne są zagranicznymi danymi literaturowymi [8].

Według danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów (Tabela 13) wśród wszystkich czerniaków zdecydowanie najczęstszym był czerniak skóry (91% chorych), natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnie stanowiły 9%

przypadków, z czego 2,2% dotyczyło czerniaka błon śluzowych (w tym 67,6% w okolicach anogenitalnych, 29,1% w nosogardle, krtani i zatokach, 3,3% w żołądku) [20]. Zagraniczne dane literaturowe przedstawiają podobne oszacowania [8].

Dane dla kodu ICD-10 C43 nie obejmują czerniaka błon śluzowych (oraz innych lokalizacji pozaskórnych), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie dodatkowego oszacowania liczby zachorowań na czerniaki pozaskórne. Z polskich danych epidemiologicznych wiadomo, że 91% przypadków czerniaka dotyczy czerniaka skóry, 2,2% przypadków czerniaka dotyczy czerniaka błon śluzowych, natomiast 6,8% przypadków dotyczy innych lokalizacji czerniaka (Tabela 13). W oparciu o powyższe odsetki oraz liczbę zachorowań na czerniaka skóry oszacowano liczbę zachorowań na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innych lokalizacjach (Tabela 14). Dodatkowo uwzględniono również względny przyrost prognozy, czyli procentowy wzrost prognozy zachorowań na czerniaka skóry w stosunku do roku poprzedniego.

Tabela 14. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43), czerniaka błony śluzowej oraz czerniaka w innych lokalizacjach, w latach 2018-2020.

Rok	Zachorowania na czerniaka			
	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry ¹	Względny przyrost prognozy	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka błony śluzowej ²	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa ³
2018	3 572	3,2%	93	288
2019	3 682	3,1%	97	300
2020	3 792	3,0%	101	311

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

¹ na podstawie prognoz wyznaczonych w rozdziale 6.2, str. 101;

² wyznaczone na podstawie wzoru: liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej = odsetek zachorowań na czerniaka błony śluzowej spośród wszystkich czerniaków × (liczba zachorowań na czerniaka skóry / odsetek zachorowań na czerniaka skóry spośród wszystkich czerniaków); np. w 2016 liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej: $93 = 2,2\% \times (3\,572 / 91\%)$;

³ wyznaczone na podstawie wzoru: liczba zachorowań na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa = odsetek zachorowań na czerniaka z rozważaną lokalizacją spośród wszystkich czerniaków × (liczba zachorowań na czerniaka skóry / odsetek zachorowań na czerniaka w rozważanej lokalizacji); np. w 2016 liczba zachorowań: $288 = 6,8\% \times (3\,572 / 91\%)$.

Wyznaczone prognozy (Tabela 14, str. 32) wskazują, że w latach 2018-2020 nastąpi wzrost liczby zachorowań na czerniaka skóry z 3 572 do 3 792 przypadków w skali roku. Liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej wzrośnie z 93 do 101 przypadków rocznie, natomiast zachorowania na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa wzrosną z 288 do 311 przypadków rocznie.

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

Charakterystyki produktów leczniczych wskazują, iż populację docelową stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjny lub przerzutowy) [30, 31]. Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (zobacz Tabela 2, str. 13), przyjęto, że czerniakowi z przerzutami odległymi odpowiada stadium IV zaawansowania, natomiast czerniak nieoperacyjny może dotyczyć jedynie stadiów III i IV. W warunkach polskich u około 7-10% nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka skóry nie jest możliwe precyzyjne określenie stadium zaawansowania [23, 24] (zobacz Tabela 15). W grupie pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania większość czerniaków skóry w Polsce rozpoznawana jest we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II stadium: łącznie 30-90%), w stadium III rozpoznawane jest 10-25% pacjentów, natomiast 5% rozpoznanych dotyczy IV stadium zaawansowania [6,10]. Szacuje się, że u 20% pacjentów nie jest możliwe przeprowadzenie operacji (15% u pacjentów ze stadium III i 5% u pacjentów ze stadium IV) [10]. Odnalezione dane wskazują, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych [24];
- spośród chorych, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania, 5% dotyczy stadium IV (dane z lat 2010-2013) [6,10]; w publikacji *Kuciel-Lisecka 2011* [24] podano informację, że u 34,7% pacjentów stwierdzono IV stadium zaawansowania, jednak dane te - pochodzące z lat 1996-2007 [24] - można uznać jako nieaktualne;
- odsetek pacjentów w stadium III kształtuje się na poziomie 10%-25% [6,10];
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5% [6,10];
- u 60% chorych w stadium III (15% z 25%) i 100% w stadium IV stwierdzono czerniaka nieoperacyjnego [10].

Tabela 15. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry

Stadium zaawansowania	Odsetek pacjentów z danym stadium zaawansowania w momencie diagnozy					Wartość przyjęta w analizie BIA
	Hawro 2010 [23]		Kuciel-Lisecka 2011 [24]	Ługowska 2012 [10]	Rutkowski 2015 [6]	
	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2000-2004	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2008-2009	Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie 1996-2007	Badanie ankietowe w czterech ośrodkach klinicznych 2010-2012	Dane ogólne dla warunków polskich	
liczba chorych	nie podano informacji	348 pacjentów	251 pacjentów	nie podano informacji	nie podano informacji	Nie dotyczy
I	31%	54%	16,7%	30%	Okolo 90%	77,5% ¹
II			20,7%	40%		
III	11%	22%	20,7%	25% (nieoperacyjny: 15% wszystkich chorych)	Okolo 10%	17,5% ² (nieoperacyjny: 60%)
IV	21%	14%	34,7%	5% (nieoperacyjny: 5% wszystkich chorych)	<5%	5% ³ (nieoperacyjny: 100%)
Brak możliwości klasyfikacji	37%	10%	7,2%	nie podano informacji	nie podano informacji	7,2% ⁴

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

² średnia arytmetyczna z najaktualniejszych danych: *Ługowska 2012* [10], *Rutkowski 2015* [6]; odsetek pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem 60% = 15% w stosunku do 25% (15%/25%) z publikacji *Ługowska 2012* [10];

³ średnia arytmetyczna z najaktualniejszych danych: *Ługowska 2012* [10], *Rutkowski 2015* [6]; odsetek pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem 100% = 5% w stosunku do 5% (5%/5%) z publikacji *Ługowska 2012* [10];

⁴ wartość z publikacji *Kuciel-Lisecka 2011* [24]; jest to wartość uwzględniająca najdłuższy okres czasu (1996-2007).

W oparciu o prognozowaną liczbę nowych chorych na czerniaka skóry i odsetki pacjentów z danym stadium zaawansowania oszacowano roczną liczbę nowych chorych na czerniaka skóry, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych (Tabela 16).

Tabela 16. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka skóry kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych

Rok	A.	B.	C.	D.	E.
	Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry	Liczba nowych dorosłych chorych, u których możliwe jest określenie stadium	Liczba nowych dorosłych chorych w stadium III nieoperacyjnym	Liczba nowych dorosłych chorych w stadium IV	Łącznie
2018	3 572	3315	398	166	563
2019	3 682	3417	410	171	581
2020	3 792	3519	422	176	598

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

A: na podstawie prognoz (zobacz Tabela 14, str. 32);

B: iloczyn liczby nowych chorych na czerniaka skóry oraz odsetka pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (100%-7,2% [24]); obliczone jako $A \times 92,8\%$;

C: iloczyn liczby nowych chorych, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (kolumna B), odsetka pacjentów zdiagnozowanych w stadium III (20%; średnia arytmetyczna z 10% i 25% [6,10]) oraz odsetka pacjentów w stadium III nieoperacyjnym spośród pacjentów w stadium III (15% z 25% [10]); obliczone jako $B \times 20\% \times 60\%$;

D: iloczyn liczby nowych chorych, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (kolumna B) i odsetka pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV (5%) [6,10]; obliczone jako $B \times 5\%$;

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

Szacuje się, że roczna liczba nowych chorych na czerniaka skóry, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych, będzie kształtować się na poziomie 563-598 pacjentów w latach 2016-2019.

W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab oprócz liczby nowych zachorowań ma czerniaka należy również uwzględnić chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria. W załączniku (rozdział 6.3, str. 105, w tym: Schemat 1, str. 105) przedstawiono przebieg choroby w polskiej praktyce klinicznej, z uwzględnieniem stadiów zaawansowania oraz odsetków pacjentów, u których wystąpią przerzuty. Szacuje się, że u 10-15% pacjentów w I i II stadium zaawansowania wystąpią przerzuty, natomiast u pacjentów w III stadium zaawansowania odsetek ten kształtuje się na poziomie 40-70%. W niniejszych oszacowaniach przyjęto następujące założenia:

- każdy pacjent u którego wystąpi przerzut kwalifikuje się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych;
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 12,5% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 10-15%);
- w III stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 55% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 40-70%).

Tabela 17 przedstawia oszacowanie rocznej liczby pacjentów w stadium I i II, u których dojdzie do przerzutu. Schemat 1 (str. 105) wskazuje, że u 55% ze stwierdzonym III stadium zaawansowania wystąpią przerzuty. Polskie dane epidemiologiczne wskazują, że u 60% pacjentów w stadium III występuje czerniak nieoperacyjny (zobacz Tabela 15, str. 33; czerniak nieoperacyjny jest wskazaniem do stosowania produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy®, zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych), co jest wartością większą od przytoczonej wartości 55%. Przyjęto zatem, że uwzględniona we wcześniejszych obliczeniach (Tabela 16, str. 34) wartość 60% stanowi pełną grupę pacjentów w III stadium zaawansowania, którzy zakwalifikują się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 17. Oszacowanie rocznej liczby pacjentów w stadium I i II czerniaka skóry, u których dojdzie do przerzutu

Rok	A.	B.	C.	D.
	Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry	Liczba nowych dorosłych chorych, u których możliwe jest określenie stadium	Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry w stadium I i II	Liczba pacjentów w stadium I i II, u których nastąpi przerzut
2018	3 572	3315	2569	321
2019	3 682	3417	2648	331
2020	3 792	3519	2727	341

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

A: na podstawie prognoz (zobacz Tabela 14, str. 32);

B: iloczyn liczby nowych chorych na czerniaka skóry oraz odsetka pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania (100%-7,2% [24]); obliczone jako $A \times 92,8\%$;

C: 77,5% (zobacz Tabela 15, str. 33) nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry, u których możliwe jest określenie stadium; obliczone jako $B \times 77,5\%$;

D: 12,5% (zobacz Schemat 1, str. 105) nowych chorych na czerniaka skóry w stadium I i II; przyjęto, że każdy pacjent u którego wystąpi przerzut kwalifikuje się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych.

Szacuje się, że spośród dorosłych chorych na czerniaka skóry, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych, od **321 do 341** pacjentów rocznie w dalszym rozwoju choroby będzie mogło być leczonych produktem leczniczym Opdivo®.

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

Przeprowadzone prognozy wskazują, że w Polsce w latach 2018-2020 roczna liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej kształtować się będzie na poziomie 93-101 chorych (Tabela 14, str. 32). Szacuje się, że większość zachorowań dotyczy okolic anogenitalnych (67,7%), lokalizacja w nosogardle, krtani i zatokach stanowi łącznie 29,1% przypadków, natomiast lokalizacja w żołądku stanowi 3,28% przypadków [20] (zobacz Tabela 18), przy czym brak jest szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania nowo zdiagnozowanych chorych w Polsce. Tabela 18 przedstawia odnalezione dane zagraniczne dotyczące odsetka pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej. U połowy pacjentów występują przerzuty do węzłów chłonnych; szczegółowe dane podano jedynie dla czerniaka błony śluzowej jamy ustnej: u 50% obecne są przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, u 20% obecne są przerzuty odległe [7].

Tabela 18. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej

Lokalizacja czerniaka pozaskórnego: błona śluzowa ¹	Odsetek pacjentów ²	Szczegółowa lokalizacja ³	Brak przerzutów ⁴	Przerzuty do węzłów chłonnych ⁴	Przerzuty odległe ⁴
Okolica anogenitalna	67,6%	Srom i pochwa	Brak danych	25% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Męskie narządy płciowe	Brak danych	50% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Odbyt odbytnica	Brak danych	50% (nie podano informacji o lokalizacji przerzutów)	
Nosogardło, krtani i zatoki	29,1%	Błona śluzowa jamy ustnej	30%	50% (okoliczne węzły chłonne)	20%
Żołądek	3,28%	-	Brak danych	Brak danych	Brak danych

¹ lokalizacje przedstawione w publikacji Rogers 1998 [7];

² odsetki na podstawie publikacji Rogers 1998 [7] (dane literaturowe zagraniczne);

³ lokalizacje przedstawione w publikacji Michalska-Jakubas 2006 [20];

⁴ na podstawie publikacji *Michalska-Jakubas 2006* [20] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów).

Według wskazań do stosowania produktu leczniczego Opdivo[®] oraz Yervoy[®] kwalifikują się dorośli chorzy na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego). W związku z brakiem danych odnoszących się do odsetka jaki stanowią chorzy z nieoperacyjną postacią wśród wszystkich chorych na czerniaka błony śluzowej dla każdego ze stopni zaawansowania (uwzględniając występowanie przerzutów), wykorzystano odsetki odpowiadające czerniakowi skóry (Tabela 15): u 60% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych obecna jest postać nieoperacyjna. Każdy pacjent, u którego obecne są przerzuty odległe kwalifikuje się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych. Wykorzystano również dane odpowiadające czerniakowi skóry dotyczące odsetka pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w trakcie przebiegu choroby wystąpią przerzuty (12,5%; Schemat 1, str. 105).

Tabela 19. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka błony śluzowej kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych

Rok	A.	B.	C.		D.	E.
	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka błony śluzowej	Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami w okolicznych węzłach chłonnych	Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami odległymi			Łącznie
			w momencie diagnozy	nie w momencie diagnozy		
2018	93	26	17	3		46
2019	97	27	18	3		48
2020	101	28	19	3		50

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

A: oszacowania na podstawie polskich danych epidemiologicznych (zobacz Tabela 14, str. 32);

B: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 50\%$ (u 50% obecne są przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych [20]) $\times 60\%$ (u 60% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych obecna jest postać nieoperacyjna [10]; wartość jak dla czerniaka skóry);

C: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 20\%$ (u 20% obecne są przerzuty odległe [20]) $\times 100\%$ (każdy pacjent, u którego obecne są przerzuty odległe kwalifikuje się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych);

D: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 30\%$ (u 30% brak jest przerzutów [20]) $\times 12,5\%$ (dane odpowiadające czerniakowi skóry dotyczące odsetka pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w trakcie przebiegu choroby wystąpią przerzuty; zobacz Schemat 1, str. 105);

E: B+C+D.

Szacuje się, że w skali roku od **46 – 50** chorych na czerniaka błony śluzowej będzie kwalifikować się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.

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

Przeprowadzone prognozy wskazują, że w Polsce w latach 2018-2020 roczna liczba zachorowań na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa kształtować się będzie na poziomie 288-311 chorych (Tabela 14, str. 32). W związku z brakiem danych dotyczących odsetków pacjentów z poszczególnym stopniem zaawansowania u chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, przyjęto dane jak dla czerniaka błony śluzowej (dane opisano w rozdziale 3.2.1.3, str. 35). Tabela 20 przedstawia oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia terapią

skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 20. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych

Rok	A. Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka w lokalizacji pozaskórnego innej niż błona śluzowa	B. Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami w okolicznych węzłach chłonnych	C. Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami odległymi w momencie diagnozy	D. Prognozowana liczba pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w dalszym przebiegu choroby wystąpią przerzuty	E. Łącznie
2018	241	80	53	10	143
2019	248	83	55	10	149
2020	256	86	58	11	155

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

A: oszacowania na podstawie polskich danych epidemiologicznych (zobacz Tabela 14, str. 32);

B: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 50\%$ (u 50% obecne są przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych [20]; wartość jak dla czerniaka błony śluzowej) $\times 60\%$ (u 60% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych obecna jest postać nieoperacyjna [10]; wartość jak dla czerniaka skóry);

C: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 20\%$ (u 20% obecne są przerzuty odległe [20]; wartość jak dla czerniaka błony śluzowej) $\times 100\%$ (każdy pacjent, u którego obecne są przerzuty odległe kwalifikuje się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych);

D: $A \times 92,5\%$ (odsetek pacjentów, u których możliwe jest określenie stadium zaawansowania; wartość przyjęta dla czerniaka skóry) $\times 30\%$ (u 30% brak jest przerzutów [20]; wartość jak dla czerniaka błony śluzowej) $\times 12,5\%$ (dane odpowiadające czerniakowi skóry dotyczące odsetka pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w trakcie przebiegu choroby wystąpią przerzuty; zobacz Schemat 1, str. 105);

E: B+C+D.

Szacuje się, że w skali roku 143 – 155 chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa będzie kwalifikować się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.

3.2.1.5. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych

Tabela 21 i Wykres 2 przedstawiają zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych.

Tabela 21. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych

Rok	Czerniak skóry ¹	Czerniak błony śluzowej ²	Czerniak pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa ³	Łącznie
2018	885	46	143	1074
2019	912	48	149	1109
2020	939	50	155	1144

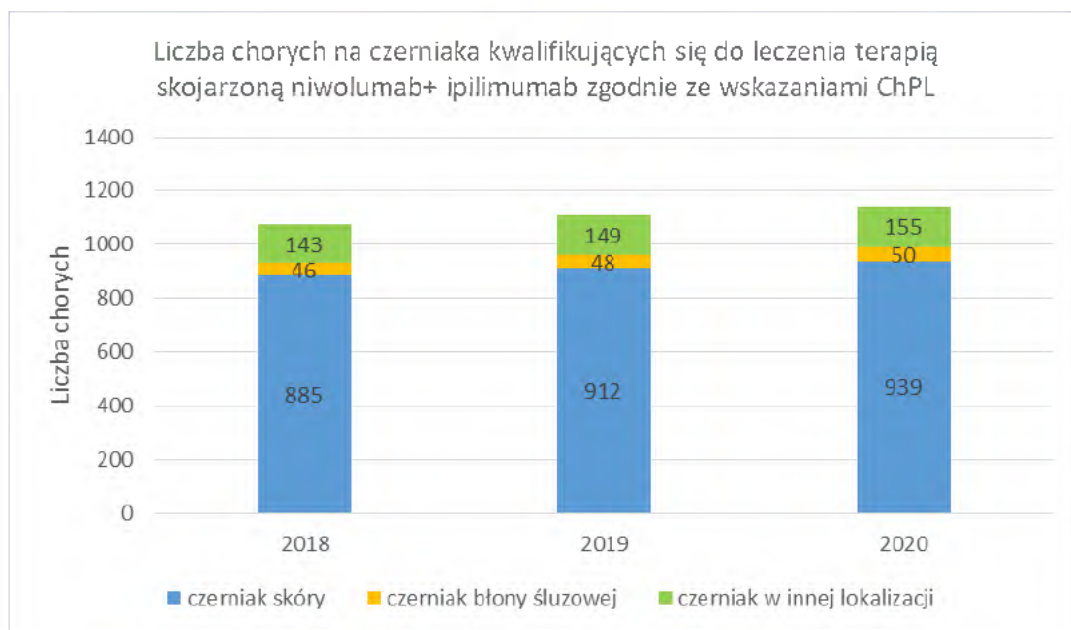
¹ oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.2, str. 32 (zobacz Tabela 16, str. 34, Tabela 17, str. 35);

² oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.3, str. 35 (zobacz Tabela 19, str. 36);

³ oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.4, str. 36 (zobacz Tabela 20, str. 37).

Szacuje się, że w skali roku od 1 074 do 1 144 chorych na czerniaka będzie kwalifikować się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych. Największą część populacji docelowej stanowić będą chorzy na czerniaka skóry (885 – 939 chorych w skali roku).

Wykres 2. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych



W rozdziale 6.4 dodatkowo przedstawiono parametry, które mogą zostać wykorzystane w oszacowaniu minimalnej oraz maksymalnej liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych Opdivo® i Yervoy®.

3.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab

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

Według przeprowadzonych oszacowań, do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych („leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych” [30, 31]) kwalifikować się będzie w skali roku:

- 885 – 939 chorych na czerniaka skóry (szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 3.2.1.2, str. 32; zobacz Tabela 16, str. 34, Tabela 17, str. 35);
- 46 – 50 chorych na czerniaka błony śluzowej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2.1.3, str. 35; zobacz Tabela 19, str. 36);
- 143 – 155 chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2.1.4, str. 36; zobacz Tabela 20, str. 37).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z faktem, że praktyka kliniczna w leczeniu chorych z czerniakiem jest różna w zależności od występowania mutacji w genie BRAF (praktykę kliniczną przedstawiono w rozdziale 3.1.3, str. 22.) w niniejszym rozdziale przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym z rozróżnieniem na obecność i brak mutacji w genie BRAF. Szacuje się, że mutacja BRAF występuje u 45% pacjentów nie kwalifikujących się do operacji w warunkach polskich [10].

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

W niniejszych oszacowaniach przyjęto, że odsetek pacjentów, u których stan sprawności według kryteriów ECOG odpowiada stopniom 0-1 równy jest odsetkowi pacjentów kwalifikujących się do leczenia aktywnego (80%, zobacz Schemat 1, str. 105).

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

Tabela 22 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.	J.	K.	L.
Liczebność populacji docelowej według charakterystyki produktu leczniczego	Czerniak błony śluzowej	Status mutacji w genie BRAF V600E lub V600K	Odsatek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu	Brak wcześniejszego leczenia systemowego	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak skóry	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak błony śluzowej	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak skóry	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak błony śluzowej	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak błony śluzowej	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak błony śluzowej	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: Czerniak błony śluzowej
Rok					łącznie	łącznie	łącznie	łącznie	łącznie	łącznie	łącznie
2018	885	46 BRAF(+): 45% V600E lub V600K: 95% wśród BRAF(+)	80%	100%	389	20	410	303	16	318	728
2019	912	48	80%	100%	401	21	422	312	16	328	751
2020	939	50			413	22	435	321	17	338	774

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

A: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzone w rozdziale 3.2.1.2, str. 32; zobacz Tabela 16, str. 34, Tabela 17, str. 35;

B: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzone w rozdziale 3.2.1.3, str. 35; zobacz Tabela 19, str. 36;

C: na podstawie polskich danych epidemiologicznych przedstawionych w publikacji Ługowska 2012 [10] oraz zagranicznych danych epidemiologicznych [42,43,44];

D: na podstawie opinii ekspertów klinicznych: 80% pacjentów kwalifikuje się do leczenia aktywnego (zobacz Schemat 1, str. 105);

E: przyjęto 100% (założenie konserwatywne);

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

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

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

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

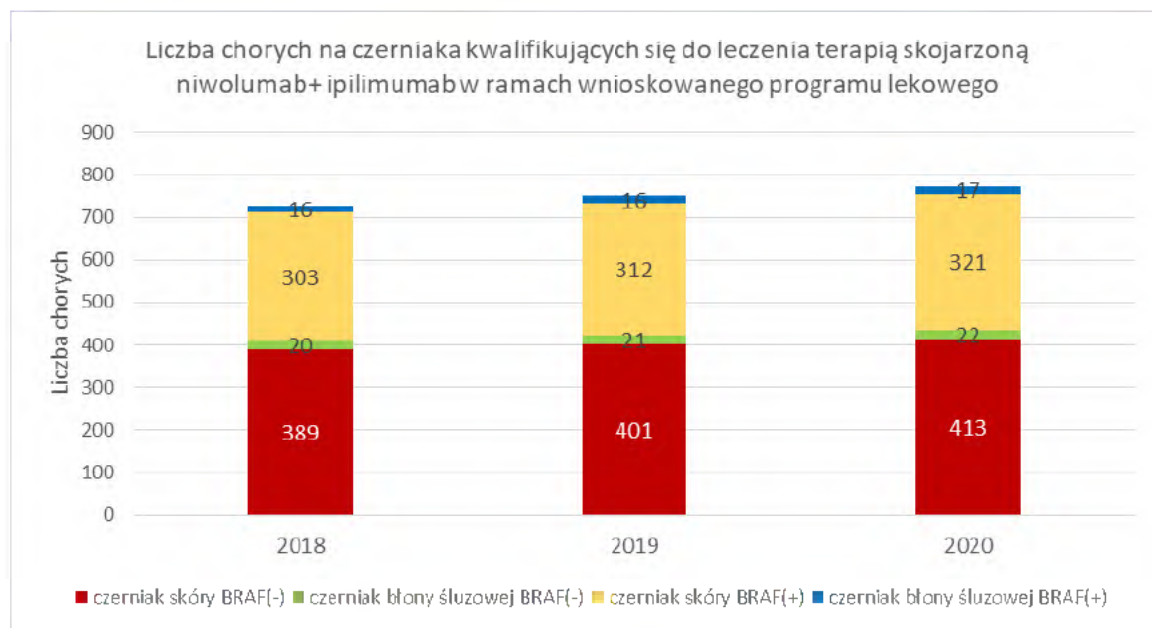
J: obliczone jako iloczyn $B \times C_{\text{BRAFF}(+)}$ $\times D \times E$; $C_{\text{BRAFF}(+)} = 45\% \times 95\%$ (u 45% pacjentów stwierdza się BRAF(+), z czego u 95% stwierdza się obecność mutacji V600E lub V600K);

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

L: obliczone jako H + K.

W oparciu o polskie dane epidemiologiczne z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów, szacuje się, że kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego w skali roku spełniłoby łącznie 728 – 774 pacjentów, z czego pacjentów BRAF(-) byłoby 410 – 453, natomiast pacjentów z BRAF(+) byłoby 318 – 338.

Wykres 3. Liczba chorych na czerniaka kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów



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

W miesiącach lipiec - sierpień 2016 r. przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Szczegóły dotyczące metodologii badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 6.1 (str. 88.) Tabela 23 przedstawia zgromadzone w ramach badania ankietowego dane dotyczące liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego; poniższa tabela nie zawiera zatem liczby pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab lecz zawiera liczebność wszystkich pacjentów, którzy potencjalnie mogą być leczeni niwolumabem w ramach projektowego programu lekowego (w praktyce część tych pacjentów może otrzymywać inne leczenie, np. niwolumab w monoterapii, pembrolizumab, wemurafenib lub dakarbazynę, ewentualnie chemioterapię).

W analizie wpływu na budżet liczbę pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach oszacowano z wykorzystaniem prognozy procentowego wzrostu zachorowań na czerniaka skóry w stosunku do roku poprzedniego, przeprowadzonej w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [25] (szczegóły obliczeń zostały opisane w rozdziale 6.2).

Tabela 24. Liczebność populacji, kwalifikującej się do stosowania terapii skojarzonej

Populacja /subpopulacja	2016	2017	2018	2019	2020
Roczny wzrost populacji ^o	[nie dotyczy]	3,30%	3,20%	3,10%	3,00%
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2.3. Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z projektowym programem lekowym

Tabela 25 przedstawia zestawienie końcowe oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, w zależności od danych wyjściowych służących oszacowaniom.

W analizie podstawowej przyjęto oszacowanie bazujące na badaniu ankietowym (zobacz rozdział 3.2.2.2, str. 41.) Wybrane oszacowanie zostało przeprowadzone w oparciu o badanie ankietowe wśród czterech polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka, w związku z czym można uznać, że oszacowanie jest wiarygodne w świetle polskiej praktyki klinicznej.

Tabela 25. Zestawienie oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego [bez kryterium włączenia ekspresja PD-L1 poniżej 5%]

Wersja oszacowań	Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego			Wykorzystanie w analizie
	BRAF(+)	BRAF(-)	Łącznie	
w oparciu o piśmiennictwo i dane Krajowego Rejestru Nowotworów	318 – 338	410 – 435	728 – 774	nie wykorzystano
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹ szczegóły obliczeń zamieszczono w rozdziale 3.2.2.1, str. 38;

² szczegóły obliczeń zamieszczono w rozdziale 3.2.2.2, str. 41.

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

Tabela poniżej przedstawia zestawienie końcowe oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, z uwzględnieniem kryterium włączenia „ekspresja PD-L1 poniżej 5%”, w zależności od danych wyjściowych służących oszacowaniom.

Jak wspomniano wcześniej w analizie przyjęto oszacowanie bazujące na badaniu ankietowym.

3.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [32] nie dopuszcza możliwości leczenia czerniaka terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab w związku z czym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0.

3.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe

Tabela 27 przedstawia zestawienie oszacowań liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab może być zastosowana (wskazania do stosowania zgodne z Charakterystykami produktów leczniczych);
- docelowej, wskazanej we wnioskowanym programie lekowym (wskazania zgodne z kryteriami projektowego programu lekowego);
- w której terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab jest obecnie stosowana.

Tabela 27. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

A. Liczebność populacji pacjentów, u których terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab może być zastosowana ¹	B. Liczebność populacji pacjentów, u których terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab jest obecnie stosowana ²	C. Liczebność populacji pacjentów, w której terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab jest obecnie stosowana
1 074 – 1 144		0

¹ liczebność oszacowana w oparciu o piśmiennictwo; oszacowanie przeprowadzone w rozdziale 3.2.1;

² oszacowanie przeprowadzone w rozdziale 3.2.2;

³ liczebność oszacowana w ramach badania ankietowego (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 6.1)

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji faktycznie leczonej terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab oszacowano w oparciu o badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. Wykorzystano zebrane dane dotyczące:

- liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego (patrz rozdział 3.2.2.3; wartości zebrano w kolumnie B powyższej tabeli),

- prognozowanych udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab po uzyskaniu finansowania z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego (patrz rozdział 3.3.2).

Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego dla poszczególnych lat uwzględnionych w horyzoncie czasowym analizy została przemnożona przez prognozowaną wielkość udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab (zobacz Tabela 29).

3.3. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów

Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów przyjęto w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 polskich ekspertów klinicznych (01.2018) (aktualizacja badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 polskich ekspertów klinicznych). Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie danych dotyczących aktualnej oraz przyszłej (po wprowadzeniu projektowego programu lekowego) praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 6.1).

W bieżącym rozdziale przedstawiono udziały technologii lekowych w scenariuszach istniejącym i nowym dla pierwszej oraz drugiej linii leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych.

3.3.1. Udziały w scenariuszu istniejącym, 1. linia leczenia

[Redacted content]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.1. Udziały w scenariuszu istniejącym, 2. linia leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.3.2. Udziały w scenariuszu nowym, 2. linia leczenia

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

3.4. Koszty

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

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt pozostałych interwencji stosowanych w leczeniu czerniaka;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy programów lekowych, Charakterystyki produktów leczniczych).

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [48].

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (dla niwolumabu oraz ipilimumabu) oraz Komunikatów DGL NFZ (załącznik 6.6) o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach terapeutycznych i chemioterapii (dla pozostałych substancji).

3.4.1. Koszty niwolumabu i ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy® [48] refundowanych w monoterapii w ramach programu lekowego [32] oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 34. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	17 077,00	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatny	387,306 ¹
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml	68 309,00	73 773,72	77 462,41	77 462,41	bezpłatny	387,312 ¹

¹ koszt średni ważony liczbą refundowanych mg dla poszczególnych opakowań w okresie 10.2016 – 09.2017 wynosi 387,310 PLN [70]

3.4.1.1. Instrument dzielenia ryzyka

3.4.2. Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii oraz w programach lekowych w leczeniu czerniaka, oszacowane w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [48] (wariant bez RSS) oraz komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 10.2016-09.2017 (wariant z RSS) zostały zestawione w tabeli w rozdziale/załączniku Szczegóły oszacowań kosztu refundacji przedstawiono w Aneksie w rozdziale 6.7 (str.110). Poniżej zebrano średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji.

Tabela 36. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii i programach lekowych

Substancja czynna/lek	Limit refundacji / 1 mg [PLN] ¹	Koszt 1 mg zrefundowanej substancji ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL
dakarbazyne	0,1588	0,1571
karboplatyna	0,2592	0,2266
paklitaksel	0,8060	0,3638
wemurafenib	0,5283	0,3906
dabrafenib	3,8475	2,7761
dabrafenib	436,5900	85,1876
trametinib	20,8591	11,1209
pembrolizumab	168,995	95,1947

¹ w przypadku różnego limitu refundacji / 1mg obliczono średni koszt ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL

3.4.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii w Polsce

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [53] oraz w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [55]. W analizie przyjęto, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab, a także monoterapia niwolumabem oraz ipilimumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu), natomiast chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”.

Tabela 37. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[53]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[53]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[53]
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	378,56	[55]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

3.4.4. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych

[Redacted content]

Koszty badań diagnostycznych w programie lekowym dedykowanym leczeniu czerniaka niwolumabem w monoterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [53].

Tabela 39. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu i ipilimumabu

Nazwa świadczenia		
Diagnostyka w programie lekowym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem		

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

[Redacted content]

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie koszty miesięczne badań diagnostycznych w programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka (niwolumab+ipilimumab, niwolumab w monoterapii, ipilimumab w monoterapii, dabrafenib+tramety nib, pembrolizumab, wemurafenib+kobimety nib) zgodnie z *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [53]. W kalkulacjach przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Tabela 40. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka

Nazwa substancji stosowanej w ramach leczenia	Parametr		
	Ryczałt roczny za diagnostykę w programach lekowych (punkty)	Koszt roczny za diagnostykę w programach lekowych ¹	Koszt miesięczny za diagnostykę w programach lekowych ²
Niwolumab+ ipilimumab	█	█	█
Ipilimumab	1 462,32	1 462,32 PLN	121,86 PLN
Niwolumab	3 806,15	3 806,15 PLN	317,18 PLN
Pembrolizumab	3 660,68	3 660,68 PLN	305,06 PLN
Dabrafenib+tramety nib	6 305,73	6 305,73 PLN	525,48 PLN
Wemurafenib+kobimety nib	5 485,88	5 485,88 PLN	457,16 PLN

¹ ryczałt roczny*koszt 1 punktu (1,00 PLN),

² w kalkulacjach w modelu uwzględniono miesięczny koszt monitorowania (koszt roczny podzielony przez 12 miesięcy).

3.4.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [55].

Tabela 41. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40 PLN /miesiąc

¹ na podstawie Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia [55];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [55], przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

3.4.6. Koszt leczenia działań niepożądanych

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

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w publikacjach opisujących bezpieczeństwo związane z rozpatrywanymi w analizie interwencjami, które wystąpiły w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów.

Nieuwzględnienie innych zdarzeń niepożądanych nie wpłynie na wyniki analizy, co wynika z bardzo sporadycznego (jednostkowe przypadki) występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Odsetki pacjentów na ramieniu interwencji i komparatora, u których wystąpiły działania niepożądane przedstawiono w rozdziale 6.8.

Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapiami interwencją i komparatorem przyjęto w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi (prof. Wojtukiewicz, dr Koseła), którzy wskazali sposób postępowania stosowany w polskiej praktyce klinicznej. W oszacowaniu kosztów jednostkowych przyjęto następujące założenia:

- W przypadku konieczności hospitalizacji jej koszt zostanie rozliczony w ramach grupy JGP J47 (Duże guzy skóry) i wyniesie 3 353,00 PLN (wartość punktowa 3 353 [56] i średni koszt za 1 punkt wynoszący 1,00 PLN),
- W przypadku leczenia ambulatoryjnego ma miejsce wizyta w poradni onkologii, rozliczana jako Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, z wyceną punktową 33 [57] i średnim koszcie za 1 punkt wynoszącym 1,00 PLN, co łącznie oznacza koszt równy 33,00 PLN,
- W przypadku leczenia świądu, wysypki, nudności i wymiotów dodatkowo doliczono koszt jednego lub więcej z leków stosowanych ambulatoryjnie: deksametazonu, klobetazolu, tietyloperazyny; założono że zużyte zostanie jedno opakowanie leku (kalkulacja kosztów jednostkowych znajduje się w Analizie ekonomicznej [58]).

Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapiami stosowanymi w 1. i 2. linii przyjęto w oparciu o analizę wpływu na budżet [51] dotyczącą leczenia chorych na czerniaka ipilimumabem oraz publikacje Ługowska 2012 [10] i Bolisęga 2012 [59]. Koszty w ramach tego opracowania zostały również wyznaczone w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi. Wartości występujące w wymienionych opracowaniach skorygowano o współczynnik wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012-2017 dla obszaru „zdrowie” obliczony zgodnie z danymi GUS [78] (104,2% wartości wyjściowej).

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie zbiorcze kosztów leczenia działań niepożądanych.

Tabela 42. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt leczenia	Źródło
Biegunka	3 353,00 PLN	
Zmęczenie	33,00 PLN	
Świąd	49,26 PLN	
Wysypka	49,26 PLN	
Nudności	714,33 PLN	
Oslabienie apetytu	33,00 PLN	
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	3 353,00 PLN	
Wymioty	714,33 PLN	
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	3 353,00 PLN	
Zapalenie jelita grubego	3 353,00 PLN	
Gorączka	3 353,00 PLN	
Zaparcia	43,03 PLN	
Ból brzucha	184,85 PLN	
Ból głowy	184,35 PLN	

Na podstawie analizy ekonomicznej i opinii ekspertów klinicznych [58]

[51], szczegółową kalkulację kosztów jednostkowych przeprowadzono w ramach analizy ekonomicznej [58]

Duszności	1 913,93 PLN	
Anemia	435,95 PLN	
Trombocytopenia	350,89 PLN	
Neutropenia	1 236,47 PLN	
Zapalenie wątroby	3 353,00 PLN	Założenie własne (na podstawie ChPL dla niwolumabu [30], w celu wykrycia objawów zapalenia wątroby należy monitorować poziom ALAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej, dlatego przyjęto, że koszt leczenia zapalenia wątroby jest równy kosztowi leczenia podwyższonego poziomu ALAT i AspAT)
Podwyższony poziom lipazy	3 353,00 PLN	Założenie własne (koszt jest równy kosztowi leczenia podwyższonego poziomu ALAT i AspAT)
Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa	571,26 PLN	Bolisęga 2012 [59]
Rak kolczystokomórkowy skóry/ Rogowiak kolczystokomórkowy	3 353,00 PLN	Założenie własne (konieczność hospitalizacji)
Podwyższone wyniki testów wątrobowych	3 353,00 PLN	Założenie własne (koszt jest równy kosztowi leczenia podwyższonego poziomu ALAT i AspAT)
Artralgia	489,87 PLN	Ługowska 2012 [10]
Fotowrażliwość	49,26 PLN	Założenie własne (koszt jest równy kosztowi leczenia wysypki)

3.5. Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o następujące dane:

- dawkowanie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, oraz monoterapii niwolumabem i ipilimumabem: na podstawie programów lekowych i Charakterystyk produktów leczniczych [30,31,32,33 oraz w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania CA209-067 [60]);
- dawkowanie dabrafenibu, trametynibu, pembrolizumabu, wemurafenibu i kobimetynibu: na podstawie programów lekowych [35,36,37] i Charakterystyk produktów leczniczych [73,74,75, 79,80];
- dawkowanie dakarbazyny, karboplatyny i paklitakselu: na podstawie badań klinicznych [67,64, 76] oraz w oparciu o średnią powierzchnię ciała przyjętą w analizie [50].

Tabela 43 (str. 60) przedstawia kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia.

Tabela 43. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS)

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Niwolumab + ipilimumab										
Niwolumab indukcyjnie			67,08 zł							
Niwolumab podtrzymujące			67,08 zł					486,72 zł		
Ipilimumab			387,31 zł							
Niwolumab										
Niwolumab	3 mg/kg /cykl	2 tygodnie	67,08 zł	247,32 mg	16 590,97 zł	2,17 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (2 tygodnie/cykl)	35 947,10 zł	486,72 zł	1 054,56 zł	317,18 zł
Ipilimumab										
Ipilimumab	3 mg/kg /cykl	3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie)	387,31 zł	247,32 mg	95 789,42 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	138 362,49 zł	486,72 zł	703,04 zł	121,86 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podania ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Wemurafenib+kobimetynib										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,5283 zł	1 920 mg	1 014,28 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	20,8591	60 mg	1 251,55 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w miesiącu*21/28	59 401,97 zł	108,16 zł	117,17 zł	457,16 zł
Dabrafenib+trametynib										
Dabrafenib	150 mg / dzień	-	3,8475	150 mg	1 154,24 zł	codziennie				
Trametynib	2 mg / dzień	-	436,5900	2 mg	873,18 zł	codziennie	61 667,23 zł	108,16 zł	117,17 zł	525,48 zł
Pembrolizumab										
Pembrolizumab	2 mg/kg /cykl	3 tygodnie	169,00 zł	164,88 mg	27 863,93 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie /cykl)	40 247,90 zł	486,72 zł	703,04 zł	305,06 zł
Dakarbazyna										
Dakarbazyna	1 000 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,1588 zł	1 833 mg	291,01 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie /cykl)	420,34 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł
Karboplatyna + paklitaksel										
Paklitaksel	225 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,8060 zł	412 mg	332,42 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie /cykl)	960,63 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł
Karboplatyna	700 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,2592 zł	1 283 mg	332,63 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie /cykl)	960,63 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł

- 1 niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie badań klinicznych;
- 2 niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie badań klinicznych;
- 3 na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 36, str.55; rozdział 6.7, str.110);
- 4 niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab: iloczyn masy ciała (zobacz rozdział 3.9, str.67.) oraz dawki jednostkowej; wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: dawka dzienna; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;
- 5 iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;
- 6 liczba podań przypadająca na miesiąc;
- 7 iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;
- 8 niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylne w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodziennym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 3.4.3, str.55); pembrolizumab: (podanie dożylne w ciągu 30 minut) hospitalizacja w trybie jednodziennym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 3.4.3, str.55); wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: (podanie doustne) przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (przyjęto, że dawki zapewnijające 28-dniową terapię wydawane są pacjentowi co 28 dni; (zobacz rozdział 3.4.3, str.55); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: (podanie dożylne) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 3.4.3, str.55);
- 9 iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania;
- 10 niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 3.4.4, str.56); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 3.4.5, str. 57).

Tabela 44. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant z RSS)

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Niwolumab + ipilimumab										
Niwolumab indukcyjnie										
Niwolumab podtrzymująco										
Ipilimumab								486,72 zł		

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podania ⁹	Miesięczny koszt diagnozy/monitorowania ¹⁰
Niwolumab										
Niwolumab	3 mg/kg /cykl	2 tygodnie	53,67 zł	247,32 mg	13 272,74 zł	2,17 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (2 tygodnie /cykl)	28 757,60 zł	486,72 zł	1 054,56 zł	317,18 zł
Ipilimumab										
Ipilimumab	3 mg/kg /cykl	3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie)	213,02 zł	247,32 mg	52 684,15 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie /cykl)	76 099,33 zł	486,72 zł	703,04 zł	121,86 zł
Wemurafenib+kobimetynib										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,3906	1 920 mg	750,01 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	11,1209	60 mg	667,25 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w miesiącu*21/28	38 034,50 zł	108,16 zł	117,17 zł	457,16 zł
Dabrafenib+trametynib										
Dabrafenib	150 mg / dzień	-	2,7761	150 mg	832,82 zł	codziennie				
Trametynib	2 mg / dzień	-	85,1876	2 mg	170,38 zł	codziennie	30 513,89 zł	108,16 zł	117,17 zł	525,48 zł
Pembrolizumab										
Pembrolizumab	2 mg/kg /cykl	3 tygodnie	95,1947 zł	164,88 mg	15 695,70 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy)	22 671,56 zł	486,72 zł	703,04 zł	305,06 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶ / (3 tygo- dnie/cykli)	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podania ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Dakarbazyne										
Dakarbazyne	1 000 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,1571 zł	1 833 mg	289,03 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygo- dnie/cykli)	415,96 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł
Karboplatyna + paklitaksel										
Paklitaksel	225 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,3638 zł	412 mg	155,48 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygo- dnie/cykli)	636,69 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł
Karboplatyna	700 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,2266 zł	1 283 mg	279,04 zł					

¹ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynil, kobimetynil, pembrolizumab; na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel; na podstawie badań klinicznych;

² niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynil, kobimetynil, pembrolizumab; na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel; na podstawie badań klinicznych;

³ na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 36, str.55; rozdział 6.7, str.110);

⁴ niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab: iloczyn masy ciała (zobacz rozdział 3.9, str.67.) oraz dawki jednostkowej; wemurafenib, dabrafenib; dawka dzienna; dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

⁵ iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

⁶ liczba podań przypadająca na miesiąc;

⁷ iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

⁸ niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylne w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 3.4.3, str.55); pembrolizumab: (podanie dożylne w ciągu 30 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 3.4.3, str.55); wemurafenib, kobimetynil, dabrafenib, trametynil: (podanie doustne) przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (przyjęto, że dawki zapewnijące 28-dniową terapię wydawane są pacjentowi co 28 dni; (zobacz rozdział 3.4.3, str.55);

⁹ iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania;

¹⁰ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, pembrolizumab: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 3.4.4, str.56); dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 3.4.5, str. 57).

3.6. Prawdopodobieństwa progresji i przeżycia

W modelu wykorzystanym w analizie wpływu na budżet czas trwania terapii 1. linii uzależniony jest od momentu wystąpienia progresji u pacjenta (zgodnie z zapisami programów lekowych, jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest progresja choroby [32]), bądź jego zgonu (oraz ewentualnie rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią). Wartości te w arkuszu kalkulacyjnym wyznaczane są w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia całkowite (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia do progresji (PFS, ang. *progression free survival*). W tabeli poniżej przedstawiono źródła danych jakie zostały wykorzystane w celu oszacowania krzywych parametrycznych dla poszczególnych opcji terapeutycznych 1. linii uwzględnionych w analizie.

Tabela 45. Parametryczne krzywe przeżycia wyznaczające prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu

Terapia 1. linii	Parametryczna krzywa przeżycia	Wartości parametrów	Źródło danych
Przeżycie całkowite			
Niwolumab + ipilimumab	Uogólniona Gamma	[REDACTED]	Analiza ekonomiczna [58]
Niwolumab	Uogólniona Gamma	[REDACTED]	Analiza ekonomiczna [58]
Dakarbazyne (DTIC)	Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED] [50]
Wemurafenib	Log-logistyczna	[REDACTED]	[REDACTED] [50], wariant na podstawie badania BRIM-3
Dabrafenib	Log-logistyczna	[REDACTED]	[REDACTED] [50], wariant na podstawie badania BREAK-3
Karboplatyna + paklitaksel	Jak dla dakarbazyne	Jak dla dakarbazyne	założenie
Pembrolizumab	Log-normalna	[REDACTED]	Robert 2014 [71] (oszacowania przeprowadzone w ramach bieżącej analizy; patrz rozdział 6.5)
Przeżycie wolne od progresji			
Niwolumab + ipilimumab	Uogólniona Gamma	[REDACTED]	Analiza ekonomiczna [58]
Niwolumab	Uogólniona Gamma	[REDACTED]	Analiza ekonomiczna [58]
Dakarbazyne (DTIC)	Log-logistyczna	[REDACTED]	[REDACTED] [50]
Wemurafenib	Log-logistyczna	[REDACTED]	[REDACTED] [50], wariant na podstawie badania BRIM-3
Dabrafenib	Log-normalna	[REDACTED]	[REDACTED] [50], wariant na podstawie badania BREAK-3
Karboplatyna + paklitaksel	Jak dla dakarbazyne	Jak dla dakarbazyne	założenie
Pembrolizumab	Log-normalna	[REDACTED]	Robert 2014 [71] (oszacowania przeprowadzone w ramach bieżącej analizy; patrz rozdział 6.5)

3.7. Prawdopodobieństwo rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W modelu uwzględnione zostało prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z otrzymywaniem terapii pierwszej linii. Wartości przyjęte w analizie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Prawdopodobieństwo rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych (terapia 1. linii)

Terapia 1. linii	Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych	Źródło danych
Niwolumab + ipilimumab	39,3%	CheckMate 067 [61], Wolchok 2016 [82] (jak w analizie ekonomicznej)
Niwolumab	11,8%	
Dakarbazyne (DTIC)	Jak dla niwolumabu	[72] (brak różnic istotnych statystycznie dla punktu końcowego „utrata pacjentów z badania” dla porównań niwolumab vs 1) DTIC, 2) wemurafenib oraz 3) dabrafenib)
Wemurafenib		
Dabrafenib		
Karboplatyna + paklitaksel		Założenie własne (przyjęto analogicznie jak dla DTIC)
Pembrolizumab	6,9%	Robert 2014 [71]

3.8. Długość leczenia w 2. linii

Stan *Progresja/kolejna linia leczenia* odpowiada przebiegowi choroby po progresji lub zmianie leczenia mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia. W stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie kolejnej linii, co w modelu nie zostało zaznaczone odrębnym stanem modelu. Dlatego też, aby oszacować czas trwania terapii 2. linii wykorzystano dane z randomizowanych prób klinicznych takie jak raportowane punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji, czas do progresji, gdyż zgodnie z zapisami programów lekowych, jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest progresja choroby [32] (pacjent otrzymuje dany produkt leczniczy dopóki nie wystąpi progresja). W tabeli poniżej przedstawiono średni czas terapii 2. linii wraz z przyjętymi źródłami danych.

Tabela 47. Długość leczenia w 2. linii

Terapia 2. linii	Źródło danych	Punkt końcowy	Czas [tygodnie]
Ipilimumab	Program lekowy ¹	-	12,00 (4 cykle po 3 tygodnie)
Niwolumab	CheckMate 037 [63]	Mediana PFS	20,37 (4,7 mieś.)
Pembrolizumab	Ribas 2015 [81]	Mediana PFS	12,57 (2,9 mieś.)
Dakarbazyne (DTIC)	CheckMate 037 [63]	Mediana PFS	18,20 (4,2 mieś.)
Karboplatyna + paklitaksel	CheckMate 037 [63]	Mediana PFS	18,20 (4,2 mieś.)

¹ mediana PFS w badaniu Hodi 2010 [65] wynosi 2,86 miesiąca, a zatem jest to wartość wyższa niż czas do otrzymania ostatniej dawki od rozpoczęcia terapii ipilimumabem określony w zapisach programu lekowego (10 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki), dlatego przyjęto że pacjenci otrzymają wszystkie 4 dawki substancji.

Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach 1. linii oraz (ewentualnie) w liniach następnych, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji ujęta w jednym stanie modelu (*Progresja/kolejna linia leczenia*) pozwala uwzględnić wyniki zdrowotne oraz koszty związane z 2. linią terapii.

W ramach aktualizacji analizy nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych raportujących przeżycie wolne od progresji oraz czas do progresji dla terapii skojarzonych dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetytib. Wykorzystano wyszukiwanie przeprowadzone w ramach analizy klinicznej dla powyższych interwencji, dodatkowo przeszukano bazę PubMed pod kątem następującej strategii:

- *(dabrafenib or vemurafenib or trametinib or cobimetinib) and (refractory OR relapsed OR recurrent OR second line) and melanoma and (progression free survival or PFS).*

Biorąc pod uwagę brak danych w analizie przyjęto, że czas trwania terapii skojarzonych dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetytib w 2. linii jest równy wartości dla niwolumabu (4,7 mieś., założenie własne).

3.9. Pozostałe parametry modelu

Pozostałe parametry modelu (średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia masa i powierzchnia ciała chorych, odsetek kobiet/mężczyzn, śmiertelność w populacji ogólnej) zostały przyjęte bez zmian w stosunku do analizy koszty-użyteczność i ich opis znajduje się w dokumencie przygotowanym dla analizy ekonomicznej [58].

3.10. Aktualne roczne koszty leczenia chorych na czerniaka

Tabela 48 przedstawia oszacowanie aktualnych rocznych kosztów (z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia) leczenia chorych na czerniaka w Polsce. Obliczenia przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii [70].

Tabela 48. Oszacowanie aktualnych rocznych leczenia chorych na czerniaka w Polsce (perspektywa NFZ)

Substancja	Całkowita kwota refundacji za okres 10.2019-09.2017
Ipilimumab	9 081 220,46
Niwolumab	33 063 501,35
Pembrolizumab	26 381 837,19
Dabrafenib	40 816 894,52
Wemurafenib	28 807 989,21
Kobimetytib	4 676 769,05
Trametytib	2 913 585,15
Chemioterapia	W oparciu o komunikat DGL nie istnieje możliwość wyodrębnienia udziału kosztów leczenia czerniaka w całkowitym koszcie refundacji danej substancji stosowanej w chemioterapii
Łącznie (bez chemioterapii)	145,7 mln zł

3.11. Zestawienie parametrów wyjściowych do modelu

Zestawienie wszystkich parametrów wyjściowych do modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej [58] (aby nie powielać obszernych fragmentów analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono ponownie zestawienia).

Tabela 49 przedstawia zestawienie parametrów dotyczących analizy podstawowej, wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz masy ciała pacjentów. Szczegóły założeń przedstawiono w rozdziałach 3.1, 3.2, 3.3 oraz 3.4.

Tabela 49. Zestawienie parametrów dotyczących analizy podstawowej, wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz średniej masy ciała

Parametr analizy	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
██████████	██	██	██
Średnia masa ciała	82 kg	70 kg	93 kg

3.12. Wyniki analizy wpływu na budżet

3.12.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 1. linii

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji faktycznie leczonej terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab oszacowano korzystając w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych [52]. Wykorzystano zebrane dane dotyczące:

- liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego (patrz rozdział 3.2.2.3; wartości zebrano w kolumnie B powyższej tabeli),
- prognozowanych udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab po uzyskaniu finansowania z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego (patrz rozdział 3.3.2).

Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego dla poszczególnych lat uwzględnionych w horyzoncie czasowym analizy została przemnożona przez prognozowaną wielkość udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab (patrz rozdział 3.3.1).

W analogiczny sposób oszacowano liczbę pacjentów leczonych pozostałymi schematami terapeutycznymi, korzystając ze wskazań ekspertów dotyczących prognozowanych udziałów w rynku (dla scenariusza nowego) oraz udziałów bieżących (dla scenariusza istniejącego).

Na wielkość całkowitej liczby pacjentów otrzymujących terapię w kolejnych latach horyzontu czasowego bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy ze względu na dobre efekty leczenia kontynuują leczenie w kolejnych latach (zgodnie z zapisami programu lekowego substancje są podawane pacjentom dopóki nie wystąpi progresja choroby). Zatem na całkowita liczbę pacjentów składają się: liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz liczba pacjentów z lat poprzednich kontynuujących terapię.

Poniższa tabela przedstawia liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami z podziałem na status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy. Wartości odpowiadają stanowi na początku danego roku.

Tabela 50. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 1. linii z podziałem status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy

Schemat leczenia	2017	2018	2019
1. linia BRAF(+) scenariusz istniejący			
Dakarbazyne	11	11	12
Wemurafenib+kobimetynib	26	33	35
Dabrafenib+trametynib	68	87	95
Karboplatyna+paklitaksel	0	0	0
Niwolumab	89	126	157
Pembrolizumab	89	110	121
Niwolumab + ipilimumab	0	0	0
Suma	284	367	420
1. linia BRAF(+) scenariusz nowy			
Dakarbazyne	11	11	12
Wemurafenib+kobimetynib	28	36	40

Schemat leczenia	2017	2018	2019
Dabrafenib+trametynyb	64	77	84
Karboplatyna+paklitaksel	0	0	0
Niwolumab	60	54	62
Pembrolizumab	60	43	44
Niwolumab + ipilimumab	58	147	203
Suma	280	369	444
1. linia BRAF(-) scenariusz istniejący			
Dakarbazyne	33	36	37
Karboplatyna+paklitaksel	6	6	6
Niwolumab	131	185	230
Pembrolizumab	130	160	176
Niwolumab + ipilimumab	0	0	0
Suma	300	387	449
1. linia BRAF(-) scenariusz nowy			
Dakarbazyne	33	36	37
Karboplatyna+paklitaksel	6	6	6
Niwolumab	93	93	109
Pembrolizumab	93	76	78
Niwolumab + ipilimumab	75	190	263
Suma	300	401	493

3.12.2. Analiza podstawowa

[REDAKTOWANE]

W wariacie bez uwzględnienia Instrumentu dzielenia ryzyka łączne roczne koszty w scenariuszu istniejącym (Tabela 52, str. 74) oszacowano na 196,2 mln zł w 1. roku, 267,3 mln zł w 2. roku, 314,3 mln zł w 3. roku horyzontu czasowego analizy. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 142,2 mln zł do 240,9 mln zł). Łączne roczne koszty w scenariuszu nowym (Tabela 52, str. 74) oszacowano na 232,9 mln zł w 1. roku, 323,0 mln zł w 2. roku, 375,5 mln zł w 3. roku. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 170,0 mln zł do 306,9 mln zł).

[REDAKTOWANE]

W wariacie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą około 36,8 mln zł w 1. roku, 55,7 mln zł w 2. roku oraz 61,2 mln zł w 3. roku.

[REDAKTOWANE]

W wariacie bez RSS wydatki na refundację terapii skojarzonej wyniosą 60,2 mln zł w 1. roku trwania projektowego programu lekowego, 139,3 mln zł w 2. roku oraz 172,0 mln zł w 3. roku trwania programu. (zobacz Tabela 58, str. 77.)

Wyższa skuteczność terapii skojarzonej niwolumabem+ipilimumab wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji (Tabela 57, str. 76).

Inkrementalna liczba pacjento-lat życia¹ wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 2 pacjento-lat, 12 pacjento-lata oraz 36 pacjento-lat. Większa liczba pacjento-lat życia wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego przy zastosowaniu terapii skojarzonej.

Inkrementalna liczba pacjento-lat życia bez progresji wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 16 pacjento-lata, 59 pacjento-lat oraz 112 pacjento-lat. Większa liczba pacjento-lat życia bez progresji wynika z wydłużenia czasu do progresji przy zastosowaniu terapii skojarzonej.

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

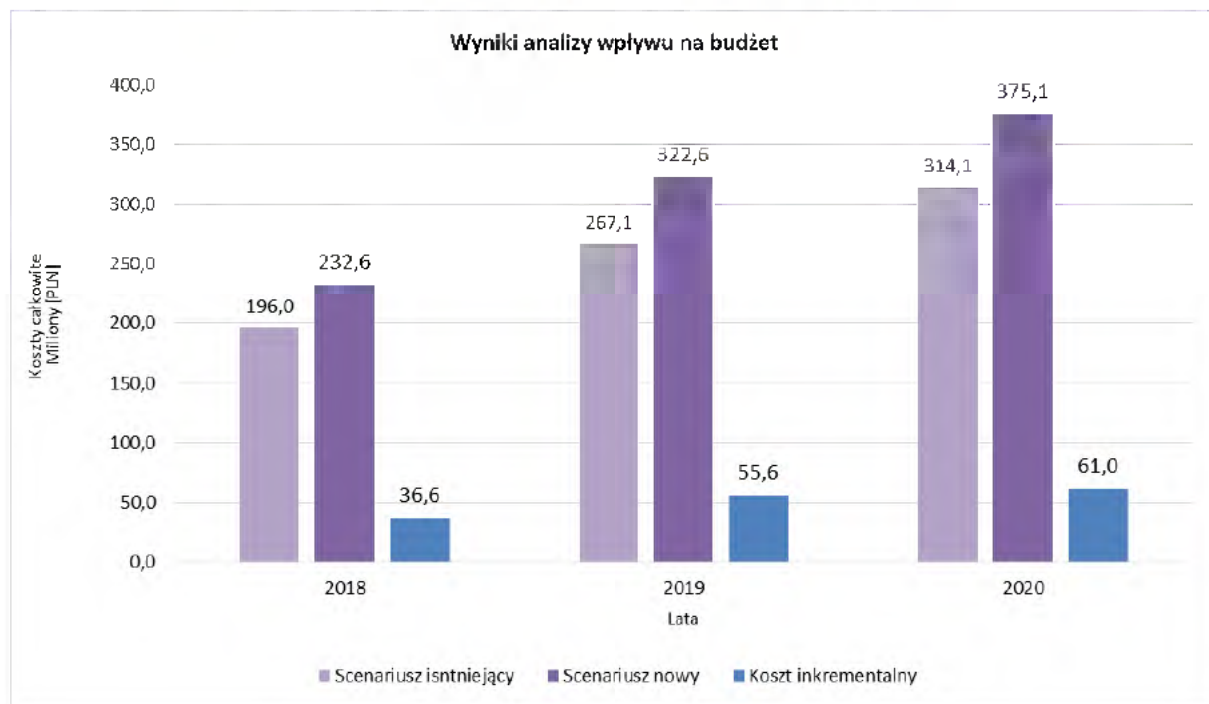
¹ inkrementalna liczba pacjento-lat życia jest dodatkową liczbą lat życia uzyskaną dzięki wprowadzeniu projektowego programu lekowego. Pacjento-lata życia wyrażają liczbę lat życia pacjentów, w ten sposób, że np. 10 pacjento-lat życia oznacza, że jeden pacjent przeżył 10 lat albo pięciu pacjentów przeżyło po 2 lata każdy. W ramach modelowania przeżycia szacowane jest oczekiwane przeżycie, przy czym pacjenci umierają stopniowo (wszyscy pacjenci nie umierają w jednej i tej samej chwili); jeśli oczekiwane jest przeżycie 6 miesięcy w skali roku, to 10 pacjentów przeżyje średnio 60 miesięcy (liczba pacjento-lat życia wynosi wtedy 5, obliczone jako iloraz 60 pacjento-miesięcy życia oraz 12 miesięcy/rok).

Część pacjentów, którzy rozpoczynają terapię przerywa leczenie ze względu na wystąpienie progresji choroby lub zgonu. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którzy kontynuują leczenie po 12 miesiącach od jego rozpoczęcia (II rok) oraz po 24 miesiącach (III rok).

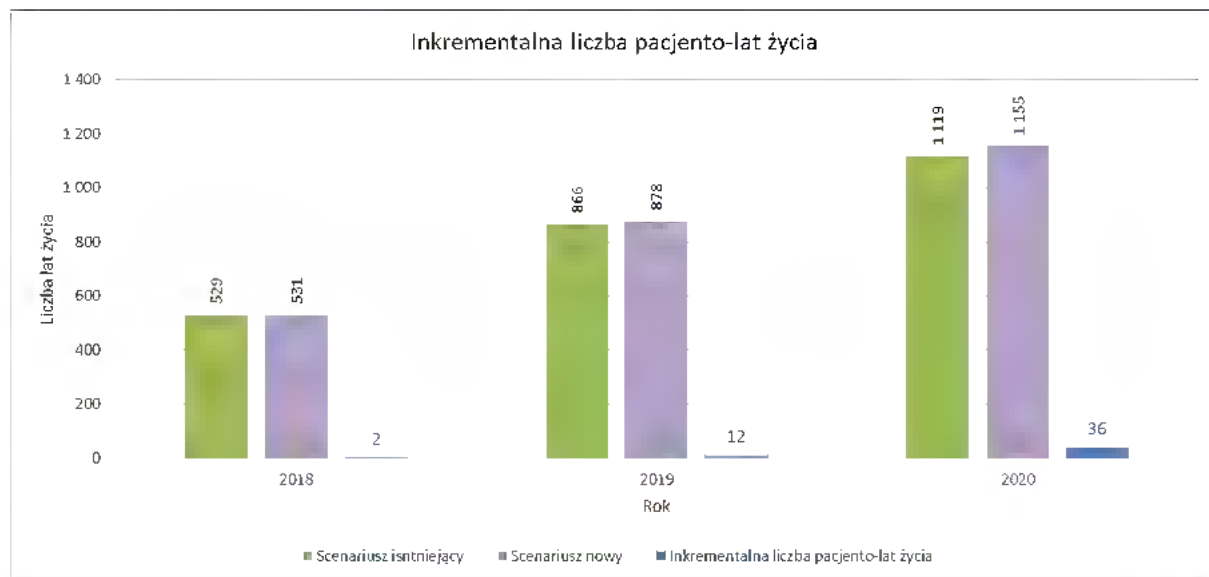
Tabela 51. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie (stan na początek danego roku)

Terapia	I rok	II rok	III rok
Leczenie skojarzone niwolumab + ipilimumab	100%	47,9%	39,1%
Niwolumab	100%	38,1%	29,8%
Pembrolizumab	100%	20,0%	8,3%
Dabrafenib+trametynib	100%	24,3%	8,5%
Wemurafenib+kobimetynib	100%	20,6%	7,2%
Chemioterapia	100%	3,5%	0,01%

Wykres 10. Koszty całkowite i inkrementalne w wariantach bez RSS; analiza podstawowa



Wykres 11. Inkrementalne pacjento-lata życia; analiza podstawowa



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

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

Tabela 54. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Leki w 1. linii	142 213 402 zł	200 651 028 zł	240 950 858 zł	170 039 313 zł	259 628 909 zł	306 912 318 zł
Leki w 2. linii	49 787 012 zł	60 786 978 zł	66 218 636 zł	58 411 360 zł	56 681 544 zł	60 232 775 zł
Podanie leków	2 568 987 zł	3 773 344 zł	4 701 503 zł	2 516 290 zł	3 775 024 zł	4 949 361 zł
Działanie niepożądane	313 795 zł	323 465 zł	333 135 zł	686 470 zł	1 091 784 zł	1 124 422 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 284 260 zł	1 785 811 zł	2 134 221 zł	1 289 453 zł	1 834 748 zł	2 273 504 zł
Koszty roczne całkowite	196 167 456 zł	267 320 626 zł	314 338 352 zł	232 942 886 zł	323 012 009 zł	375 492 380 zł

Tabela 55. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny		
	2018	2019	2020
Leki w 1. linii	27 825 911 zł	58 977 881 zł	65 961 460 zł
Leki w 2. linii	8 624 348 zł	-4 105 434 zł	-5 985 861 zł
Podanie leków	-52 697 zł	1 680 zł	247 859 zł
Działanie niepożądane	372 675 zł	768 319 zł	791 288 zł
Diagnostyka, monitorowania	5 193 zł	48 937 zł	139 282 zł
Koszty roczne całkowite	36 775 430 zł	55 691 383 zł	61 154 028 zł

Tabela 56. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym; analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	3 906	5 503	6 652	4 099	6 205	8 001
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	6 347	10 395	13 423	6 367	10 542	13 859
Liczba pacjento-lat życia w PFS	325	459	554	342	517	667
Liczba pacjento-lat życia	529	866	1 119	531	878	1 155

Tabela 57. Inkrementalne wyniki zdrowotne; analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Efekt inkrementalny	
	2018	2019
Łączna roczna liczba miesięcy PFS w grupie leczonych	193	703
Łączna roczna liczba miesięcy życia w grupie leczonych	20	147
Liczba pacjento-lat życia w PFS	16	59
Liczba pacjento-lat życia	2	12

3.12.3. Koszt refundacji niwolumabu i ipilimumabu

Poniższa tabela przedstawia wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych dla parametrów przyjętych w analizie podstawowej.

Tabela 58. Wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne		
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2020
Wariant z Instrumentem dzielenia ryzyka							
Niwolumab (koszty całkowite)	44 295 653 zł	69 321 730 zł	90 344 540 zł				
Ipilimumab (koszty całkowite)	22 218 429 zł	26 812 951 zł	29 105 220 zł				
Niwolumab+ipilimumab (włącznie w ramach terapii skojarzonej)	0 zł	0 zł	0 zł				
Wariant bez Instrumentu dzielenia ryzyka							
Niwolumab (koszty całkowite)	55 369 721 zł	86 652 405 zł	112 930 990 zł	68 666 047 zł	130 247 710 zł	188 663 709 zł	13 296 326 zł
Ipilimumab (koszty całkowite)	40 397 155 zł	48 750 833 zł	52 918 597 zł	74 114 685 zł	116 560 220 zł	119 704 773 zł	33 717 530 zł
Niwolumab+ipilimumab (włącznie w ramach terapii skojarzonej)	0 zł	0 zł	0 zł	60 197 187 zł	139 277 568 zł	171 963 946 zł	60 197 187 zł
							43 595 305 zł
							66 786 176 zł
							139 277 568 zł
							171 963 946 zł

3.12.4. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono skrajny wpływ kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy: średniej masy ciała pacjentów, która decyduje o wielkości dawki stosowanej przez pacjentów w ramach programów lekowych, a zatem wpływa na wielkość kosztów terapii oraz wielkości populacji.

W scenariuszu minimalnym uwzględniono minimalną liczebność populacji wskazaną przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym [52], natomiast średnia masa ciała została przyjęta na poziomie 70 kg (zgodnie z wartością pierwszego kwartyla z badania CA209-067 [61])

W scenariuszu maksymalnym uwzględniono maksymalną liczebność populacji wskazaną przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym [52] natomiast średnia masa ciała została przyjęta na poziomie 93 kg (zgodnie z wartością trzeciego kwartyla z badania CA209-067 [61])

Poniższa tabela przedstawia zestawienie minimalnej i maksymalnej liczebności populacji wskazanej przez ekspertów.

Tabela 59. Liczba pacjentów rozważana w ramach analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz	Całkowita populacja spełniająca kryteria kwalifikacji do leczenia immunoterapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab ¹		
	BRAF(-)	BRAF(+)	łącznie
Analiza podstawowa	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■

¹W tabeli podano wyjściowe wartości dla roku 2016 (w kolejnych latach będą rosły zgodnie z prognozą procentowego wzrostu zachorowań na czerniaka skóry w stosunku do roku poprzedniego, przeprowadzonej w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [25] (szczegóły obliczeń zostały opisane w rozdziale 6.2).

W poniższych tabelach znajdują się wyniki scenariusza minimalnego (Tabela 60) i maksymalnego (Tabela 61) z uwzględnionym instrumentem dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 60. Wyniki scenariusza minimalnego

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Wariant z Instrumentem dzielenia ryzyka									
Leki w 1. linii	69 930 407 zł	100 354 480 zł	122 285 155 zł	█	█	█	█	█	█
Leki w 2. linii	22 233 970 zł	27 317 456 zł	29 854 757 zł	█	█	█	█	█	█
Podanie leków	1 962 014 zł	2 881 798 zł	3 590 498 zł	█	█	█	█	█	█
Działanie niepożądane	242 087 zł	249 547 zł	257 008 zł	█	█	█	█	█	█
Diagnostyka, monitorowania	988 251 zł	1 373 529 zł	1 640 635 zł	█	█	█	█	█	█
Koszty roczne całkowite	95 356 729 zł	132 176 811 zł	157 628 052 zł	█	█	█	█	█	█
Wariant bez Instrumentu dzielenia ryzyka									
Leki w 1. linii	109 546 090 zł	154 450 094 zł	185 353 462 zł	130 787 103 zł	199 462 590 zł	235 687 793 zł	21 241 013 zł	45 012 495 zł	50 334 331 zł
Leki w 2. linii	37 854 157 zł	46 239 279 zł	50 376 088 zł	44 944 534 zł	43 776 836 zł	46 547 525 zł	7 090 377 zł	-2 462 443 zł	-3 828 564 zł
Podanie leków	1 962 014 zł	2 881 798 zł	3 590 498 zł	1 921 549 zł	2 882 659 zł	3 779 462 zł	-40 465 zł	861 zł	188 964 zł
Działanie niepożądane	242 087 zł	249 547 zł	257 008 zł	527 067 zł	837 070 zł	862 094 zł	284 979 zł	587 522 zł	605 086 zł
Diagnostyka, monitorowania	988 251 zł	1 373 529 zł	1 640 635 zł	992 008 zł	1 410 419 zł	1 746 460 zł	3 757 zł	36 889 zł	105 824 zł
Koszty roczne całkowite	150 592 599 zł	205 194 248 zł	241 217 691 zł	179 172 261 zł	248 369 574 zł	288 623 333 zł	28 579 662 zł	43 175 325 zł	47 405 642 zł

Tabela 61. Wyniki scenariusza maksymalnego

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Wariant z Instrumentem dzielenia ryzyka									
Leki w 1. linii	129 870 755 zł	186 372 606 zł	227 101 002 zł	█	█	█	█	█	█
Leki w 2. linii	41 291 659 zł	50 732 418 zł	55 444 548 zł	█	█	█	█	█	█
Podanie leków	3 643 740 zł	5 351 911 zł	6 668 068 zł	█	█	█	█	█	█
Działanie niepożądane	449 591 zł	463 445 zł	477 300 zł	█	█	█	█	█	█
Diagnostyka, monitorowania	1 835 323 zł	2 550 840 zł	3 046 894 zł	█	█	█	█	█	█
Koszty roczne całkowite	177 091 068 zł	245 471 221 zł	292 737 811 zł	█	█	█	█	█	█
Wariant bez instrumentu dzielenia ryzyka									
Leki w 1. linii	203 442 738 zł	286 835 889 zł	344 227 858 zł	242 890 334 zł	370 430 524 zł	437 705 902 zł	39 447 596 zł	83 594 634 zł	93 478 043 zł
Leki w 2. linii	70 300 578 zł	85 872 946 zł	93 555 592 zł	83 468 421 zł	81 299 838 zł	86 445 403 zł	13 167 842 zł	-4 573 108 zł	-7 110 190 zł
Podanie leków	3 643 740 zł	5 351 911 zł	6 668 068 zł	3 568 591 zł	5 353 510 zł	7 019 000 zł	-75 149 zł	1 599 zł	350 932 zł
Działanie niepożądane	449 591 zł	463 445 zł	477 300 zł	978 838 zł	1 554 558 zł	1 601 031 zł	529 247 zł	1 091 113 zł	1 123 732 zł
Diagnostyka, monitorowania	1 835 323 zł	2 550 840 zł	3 046 894 zł	1 842 301 zł	2 619 349 zł	3 243 425 zł	6 977 zł	68 509 zł	196 531 zł
Koszty roczne całkowite	279 671 969 zł	381 075 032 zł	447 975 712 zł	332 748 484 zł	461 257 779 zł	536 014 761 zł	53 076 514 zł	80 182 747 zł	88 039 049 zł

3.12.5. Analiza wrażliwości

W ramach bieżącej analizy przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości, która miała na celu wykazanie, czy zmiana kluczowych parametrów modelu występujących w analizie ekonomicznej znacząco wpływa na wzrost lub spadek kosztu inkrementalnego. Testowano następujące parametry:

- Wariant 1: Krzywe przeżycia OS i PFS dla dabrafenibu i wemurafenibu na podstawie wariantu podstawowego analizy [50] (OS i PFS obu substancji na podstawie krzywej dla niwolumabu oszacowanej w opracowaniu [50]),
- Alternatywne odsetki pacjentów w 2. linii terapii:
 - Wariant 2: po terapii skojarzonej minimalny odsetek pacjentów otrzymuje chemioterapię [50]
 - Wariant 3: po terapii skojarzonej maksymalny odsetek pacjentów otrzymuje chemioterapię [50]
 - Wariant 4: po monoterapii niwolumabem minimalny odsetek pacjentów otrzymuje ipilimumab [50]
 - Wariant 5: po monoterapii niwolumabem maksymalny odsetek pacjentów otrzymuje ipilimumab [50]
- Alternatywne wielkości udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (na podstawie wskazań ekspertów klinicznych – patrz załącznik aktualizacja badania ankietowego):

[Redacted text]

W wariantach określających alternatywną wielkość przejęcia rynku przyjęto, że odsetek pacjentów nie otrzymujących leczenia pozostaje bez zmian, a terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab przejmuje udziały pozostałych schematów leczenia proporcjonalnie do ich wielkości w scenariuszu podstawowym.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text]

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

Tabela 63. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS

Wariant analizy	Koszt inkrementalny			Procentowa zmiana w stosunku do analizy podstawowej		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	36 775 430 zł	55 691 383 zł	61 154 028 zł	-	-	-
Wariant 1	36 758 127 zł	55 266 947 zł	59 772 877 zł	-0,05%	-0,76%	-2,26%
Wariant 2	37 456 611 zł	57 232 605 zł	62 948 353 zł	1,85%	2,77%	2,93%
Wariant 3	35 991 826 zł	53 918 418 zł	59 089 903 zł	-2,13%	-3,18%	-3,38%
Wariant 4	36 410 295 zł	55 424 102 zł	60 879 030 zł	-0,99%	-0,48%	-0,45%
Wariant 5	37 794 955 zł	56 437 678 zł	61 921 873 zł	2,77%	1,34%	1,26%
Wariant 6	29 108 226 zł	38 878 036 zł	40 373 536 zł	-20,85%	-30,19%	-33,98%
Wariant 7	49 571 685 zł	85 037 277 zł	97 723 015 zł	34,80%	52,69%	59,80%

Analiza wrażliwości wykazała znaczny wpływ na wyniki parametru: udziały w rynku terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab.

3.13. Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski

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

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

Populację docelową stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (w tym: ekspresja PD-L1 poniżej 5%). Na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet zostało badanie ankietowe, w ramach którego zidentyfikowano Polską praktykę kliniczną w zakresie 1. i 2. linii leczenia chorych na czerniaka, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród czterech polskich ekspertów klinicznych, specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka (w związku ze zmianami obecnego, a także projektowanego programu lekowego przeprowadzono aktualizację badania ankietowego z udziałem trzech ekspertów). Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet wyników rzeczywistego badania, zapewniło wiarygodne modelowanie przebiegu leczenia w zakresie 1. i 2. linii leczenia.

W analizie obejmującej trzyletni horyzont czasowy, zostały porównane skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący: w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej;
- scenariusz nowy: wprowadzone zostanie finansowanie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach programu lekowego; finansowanie terapii skojarzonej wpłynie na praktykę kliniczną: w porównaniu ze stanem aktualnym wydłużeniu ulegnie czas do progresji choroby, co skutkować będzie odsunięciem w czasie kolejnych linii leczenia.

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego symulacji przebiegu choroby pacjenta kwalifikującego się do wnioskowanego programu lekowego. Model ten został przygotowany w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka, a utworzono go opierając się na skrószycie kalkulacyjnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej [59] (autorzy niniejszej analizy dostosowali wcześniejszy model, w którym rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii, tak aby raportował on koszty i efekty związane z terapią skojarzoną na potrzeby analizy koszty-użyteczność, a następnie, tak, aby uwzględnić koszty wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie wpływu na budżet).

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych, w związku z czym przyjęte prognozy należy uznać za wiarygodne. Wartości przyjęte w analizie podstawowej są zbliżone do wielkości populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych, kwalifikującej się do leczenia zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych, czyli grupy, która powinna być większa niż populacja docelowa, gdyż nie jest ograniczona warunkami zapisanymi w projektowanym programie lekowym. Jednakże należy zwrócić uwagę, iż oszacowanie oparte na danych epidemiologicznych opiera się na wielu parametrach, zebranych z odmiennych źródeł, często odnoszących się do stanu sprzed wprowadzenia programów lekowych, w ramach których refundowane są innowacyjne terapie niwolumabem, pembrolizumabem, ipilimumabem oraz inhibitorami BRAF+ (zwiększa się odsetek leczonych chorych). Dodatkowo ze względu na brak dostępności wszystkich parametrów, w kalkulacjach dokonywano licznych założeń, lub przyjmowano wartości *per analogiam*. Również informacje z Krajowego Rejestru Nowotworów wykorzystane w obliczeniach mogą cechować się relatywnym zaniżeniem liczby pacjentów, ze względu na niepełne raportowanie chorych.

W celu uwzględnienia niepewności związanej z oszacowaniem liczby pacjentów w populacji docelowej, w analizie w ramach scenariuszy skrajnych przyjęto minimalną i maksymalną liczbę pacjentów wskazaną przez ekspertów klinicznych.

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji faktycznie leczonej terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab również oszacowano w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych. Wykorzystano zebrane dane dotyczące:

- liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego,
- prognozowanych udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab po uzyskaniu finansowania z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego.

Podstawowym wynikiem analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oszacowania kosztu inkrementalnego, przy założeniu alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej oraz średniej masy ciała pacjentów (wpływ na wielkość otrzymywanej

dawki leków innowacyjnych, a zatem wpływ na koszty całkowite terapii). Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

[REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą około 36,8 mln zł w 1. roku, 55,7 mln PLN w 2. roku oraz 61,2 mln PLN w 3. roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

W porównaniu do lipca 2016 roku (kiedy przeprowadzone zostało pierwsze badanie ankietowe) zmiana uległa sytuacji „obecna”. W programach lekowych dla wemurafenibu i dabrafenibu wprowadzono leczenie skojarzone: wemurafenib+kobimetynib oraz dabrafenib+trametynib, jednocześnie likwidując kryterium włączenia: „brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry z wyjątkiem uzupełniającego leczenia”, co oznacza, że obie terapie mogą być stosowane w drugiej (i kolejnych) liniach leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie wyników analizy wpływu na budżet z aktualnymi wydatkami Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z czerniakiem skóry jest utrudnione ze względu na ograniczenie populacji wnioskowanej do grupy pacjentów z ekspresją PD-L1<5%. Najbardziej aktualne dane z komunikatów DGL NFZ, zebrane w Tabeli 48, obejmują okres od 10.2016 do 09.2017, i wskazują na wydatki płatnika publicznego wynoszące 145,7 mln zł, bez chemioterapii, dla populacji zgodnej z obecnymi programami lekowymi. [REDACTED]

[REDACTED]

Wraz z możliwością finansowania z środków płatnika publicznego terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab lekarze prowadzący chorych z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym czerniakiem uzyskują możliwość stosowania nowego schematu leczenia, dzięki zastosowaniu którego wydłużony zostaje czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z obecnie stosowaną terapią niwolumabem w monoterapii [69].

4. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEN ZDROWOTNYCH

Wnioskowane jest wprowadzenie programu lekowego leczenia niwolumabem chorych na czerniaka skóry oraz błon śluzowych w stadium III (nieoperacyjny) lub IV, w skojarzeniu z ipilimumabem. Obie substancje obecnie są refundowane w ramach programu lekowego z środków płatnika publicznego, dlatego po dopuszczeniu leczenia terapią skojarzoną nie będzie konieczności dodatkowego przeszkolenia personelu medycznego, specjalnego dostosowania placówek służby zdrowia, zmian w wytycznych postępowania itp. Finansowanie wnioskowanej technologii nie będzie indukowało istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych, niż ochrona zdrowia. Również z perspektywy pacjenta nie pojawią się dodatkowe koszty, gdyż leczenie w ramach programów lekowych nie wymaga wnoszenia odpłatności chorych za wykonane świadczenia.

5. OCENA ASPEKTÓW ETYCZNYCH I SPOŁECZNYCH

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab zestawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 64. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	nie dotyczy
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej poprzez zwiększenie liczby potencjalnie możliwych do otrzymania innowacyjnych terapii leczenia czerniaka
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	finansowanie ze środków publicznych terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab we wnioskowanym wskazaniu proponowane jest w ramach programu lekowego, stąd w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej konieczna będzie zmiana zapisów Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	nie ma takiej potrzeby

6. ANEKS

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

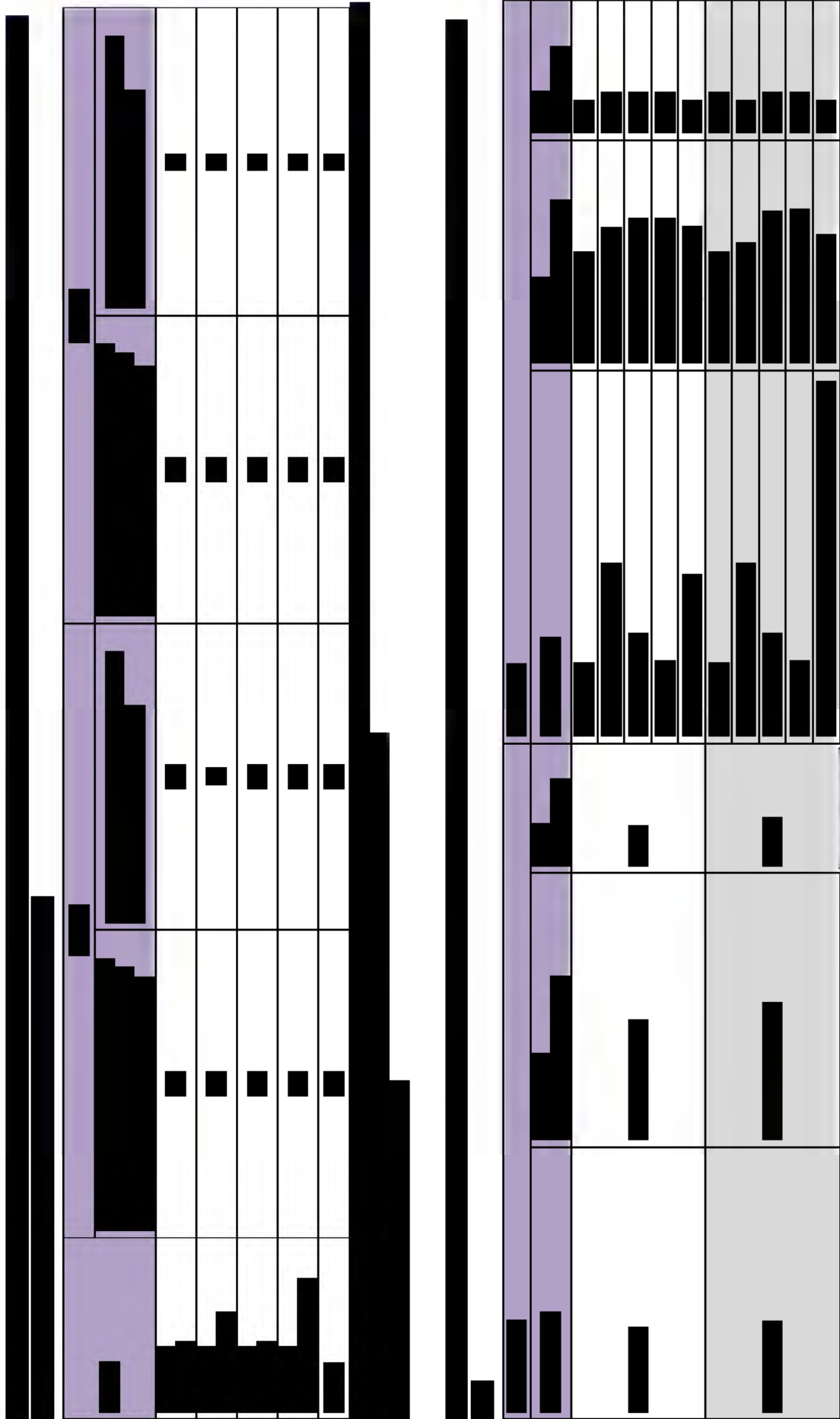
[Redacted text]

[Redacted text]

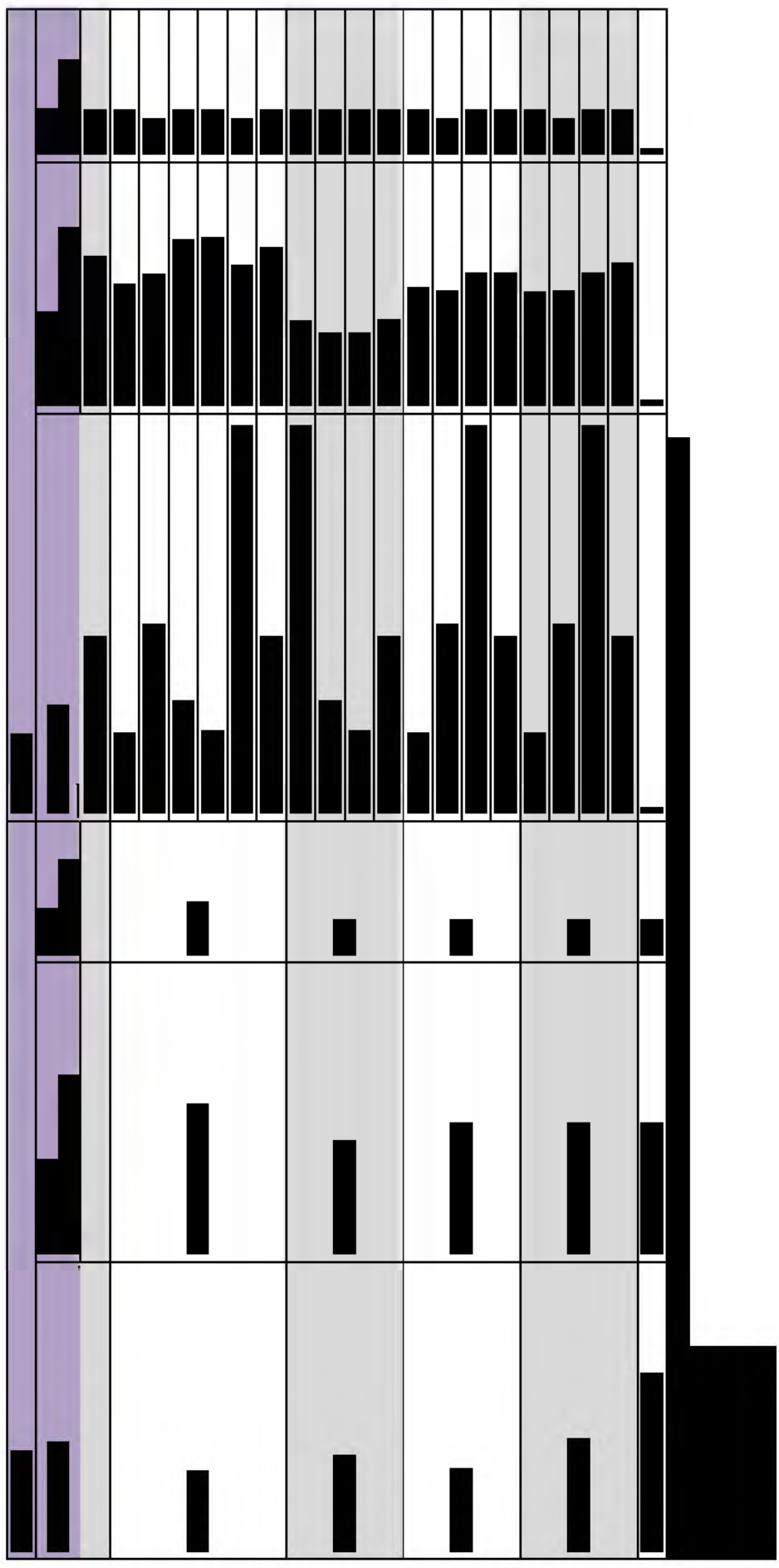
[Redacted text]

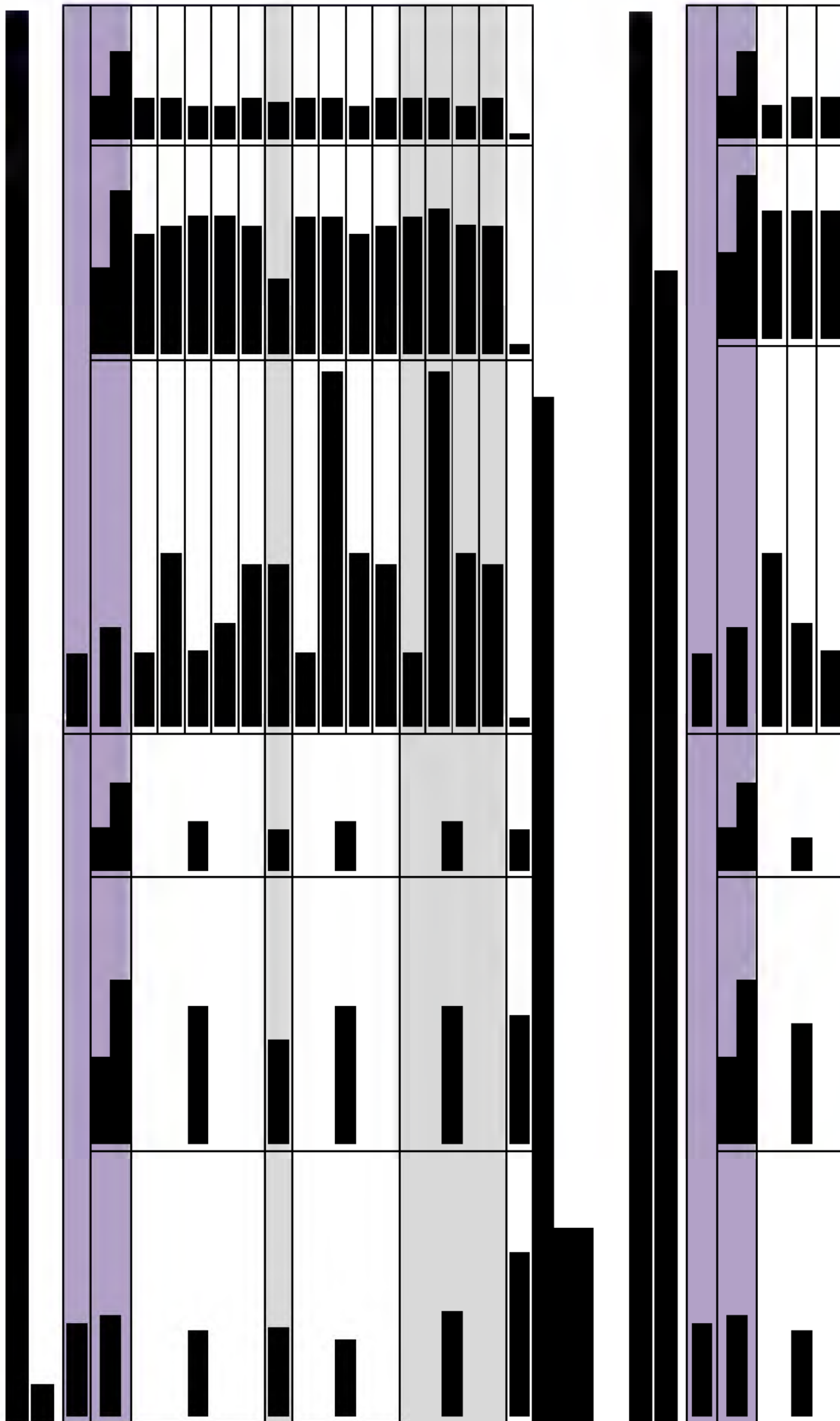
[Redacted text]

[Redacted content]

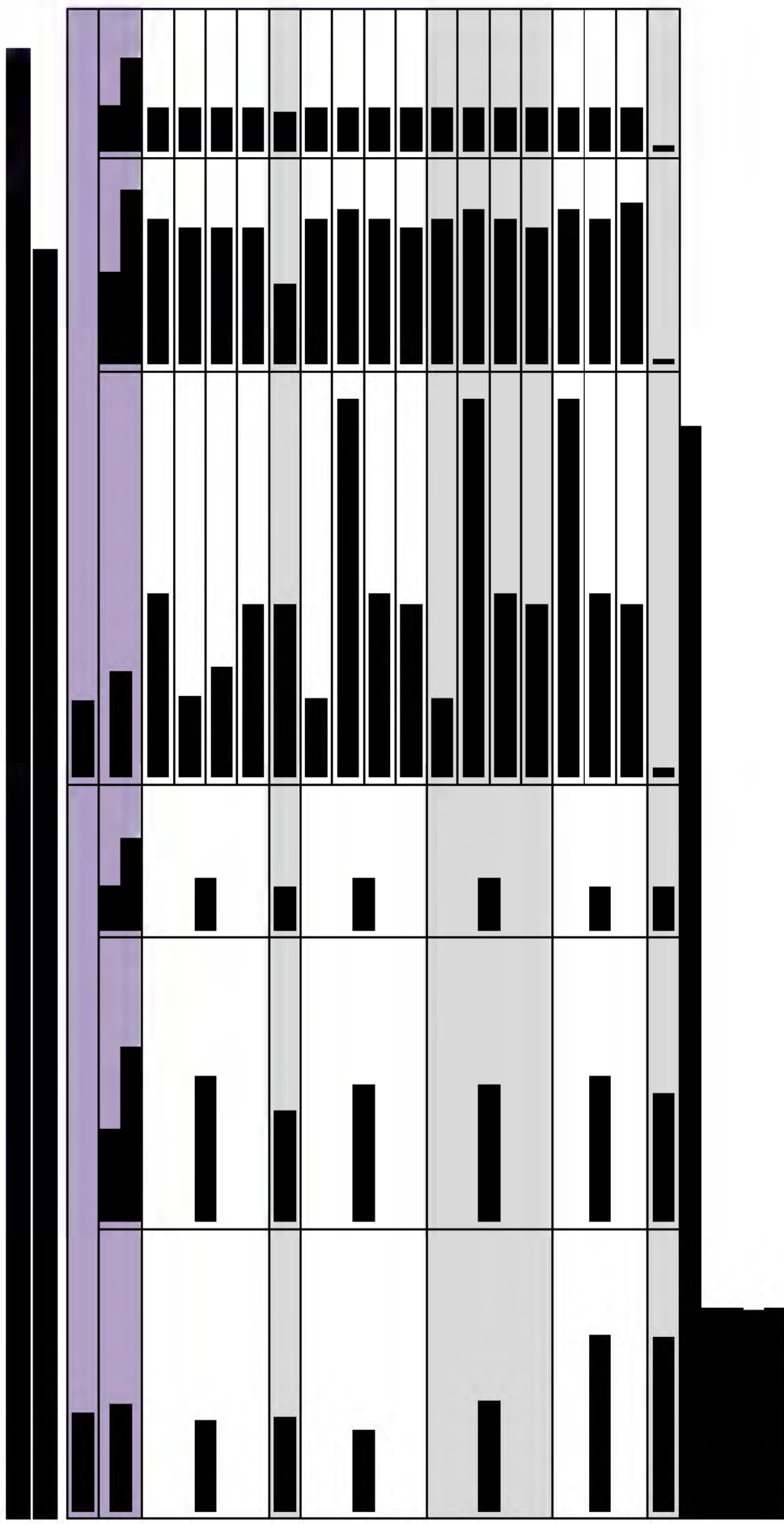


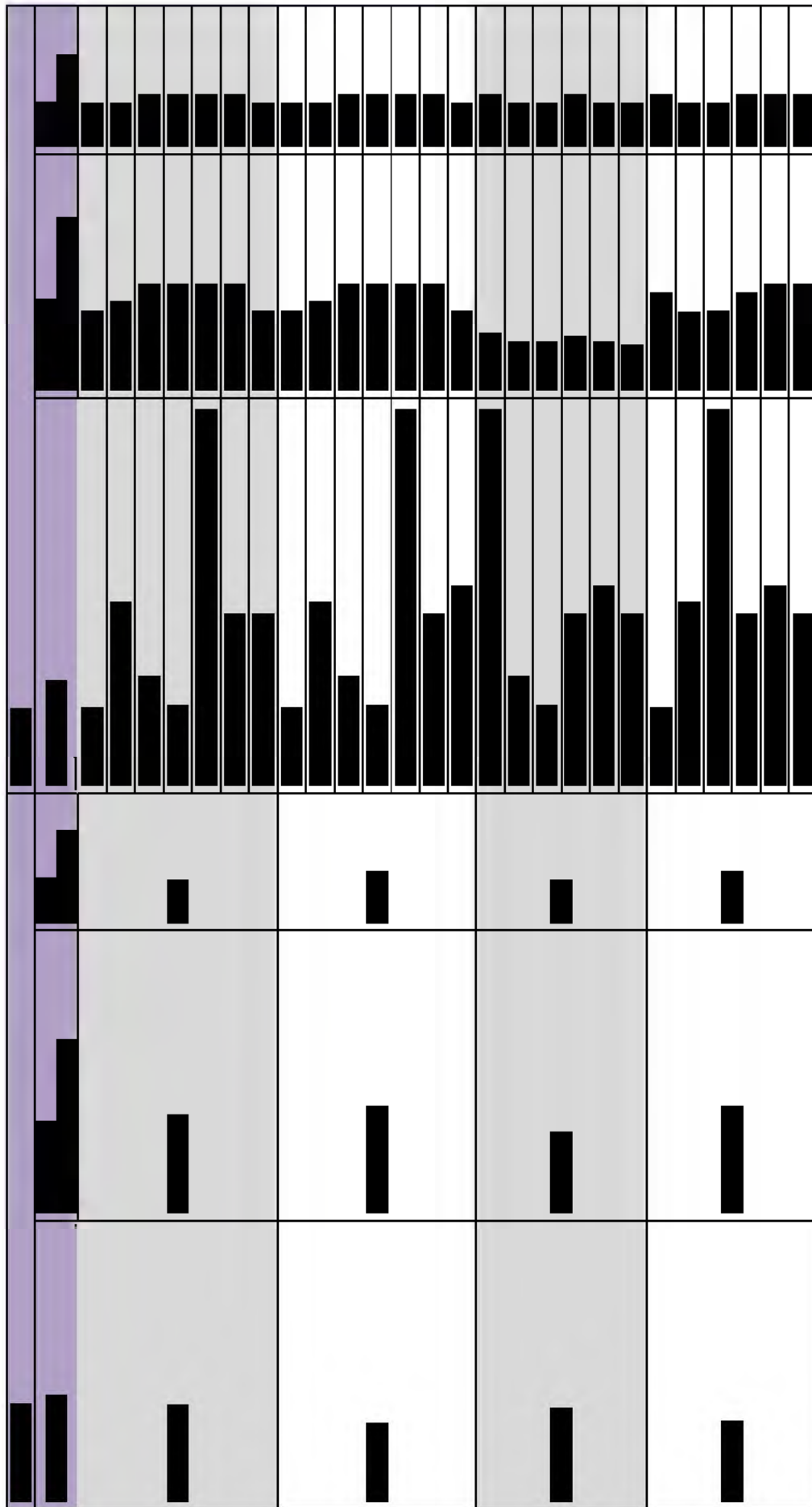
Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowanym III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



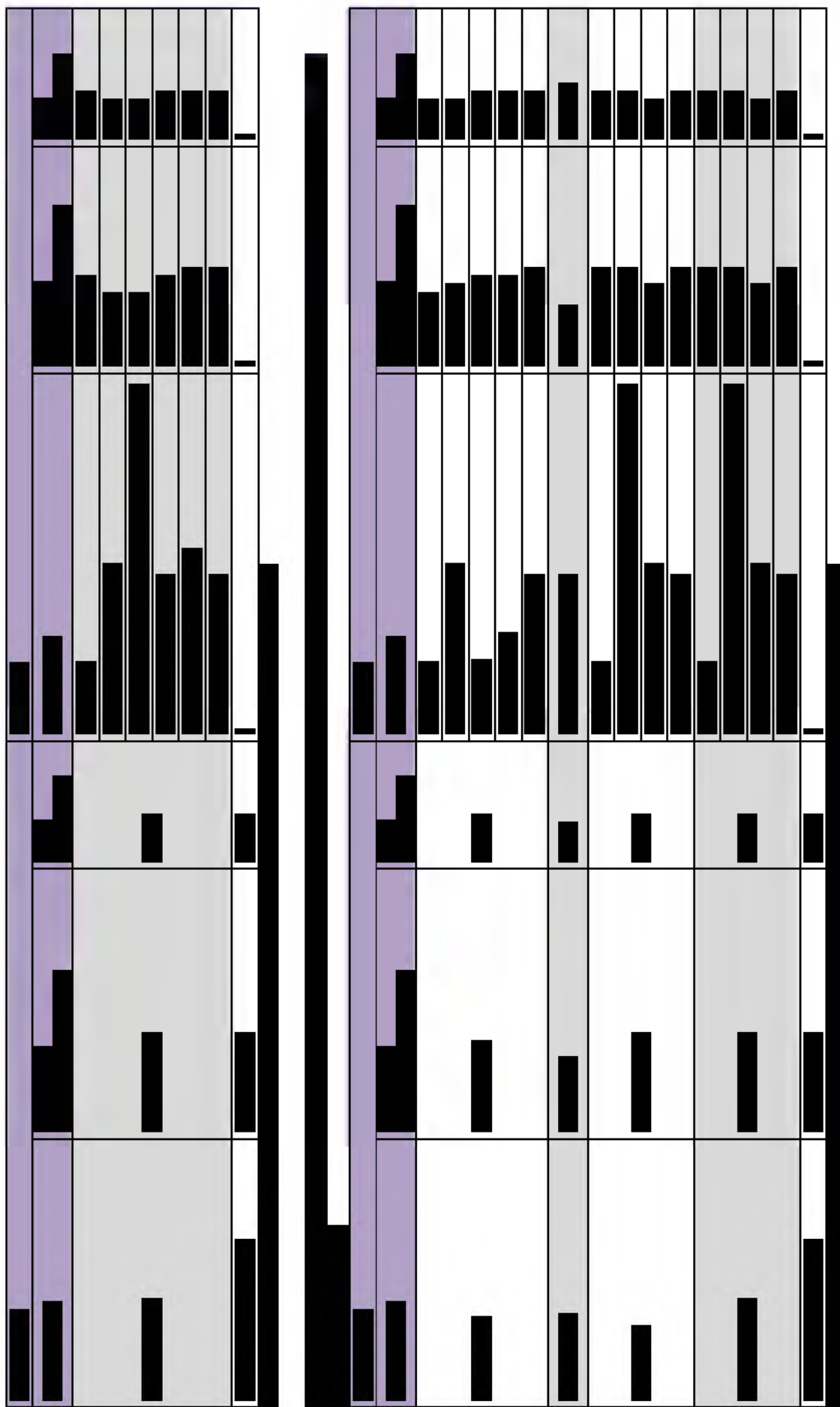


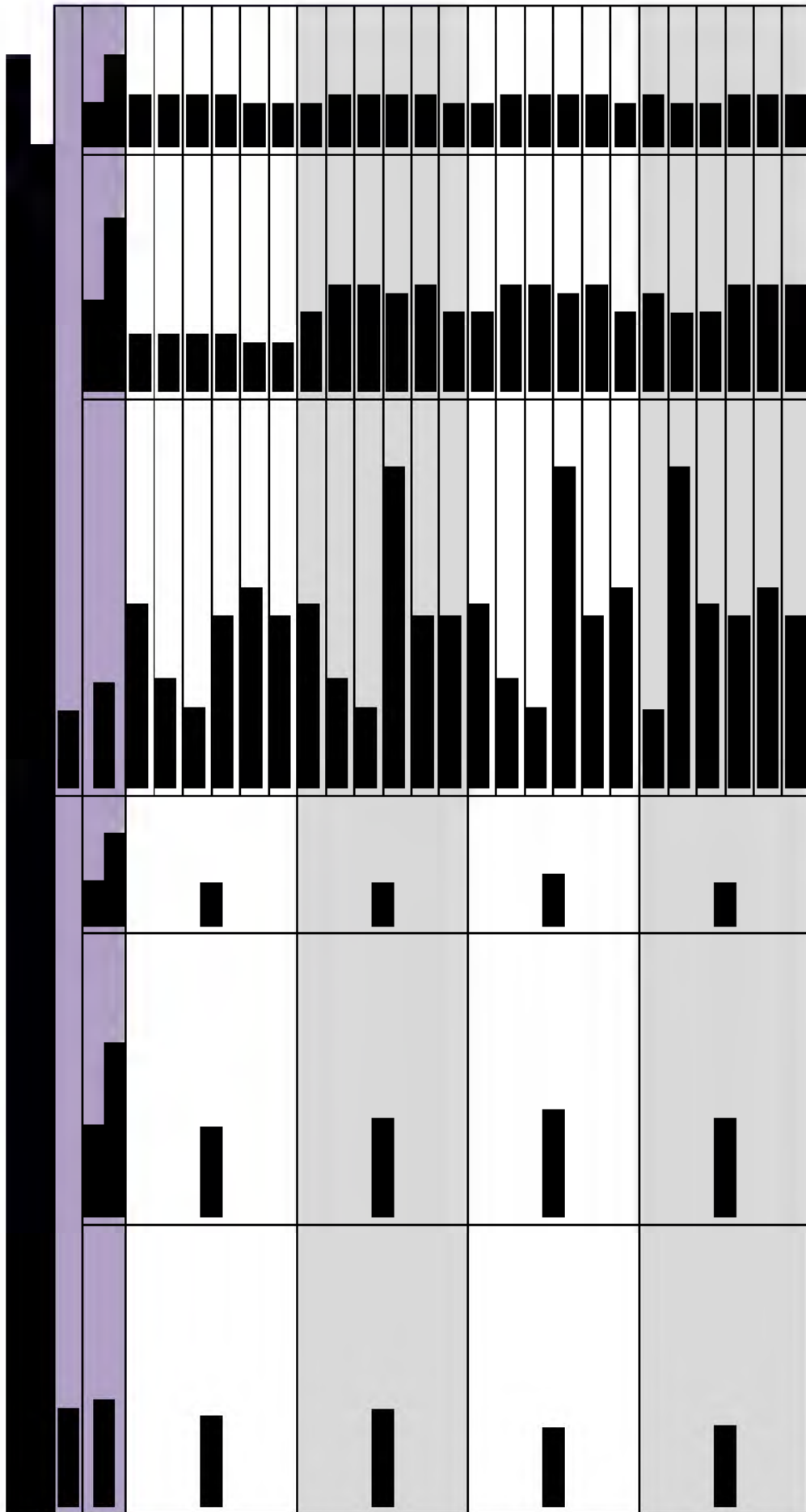
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

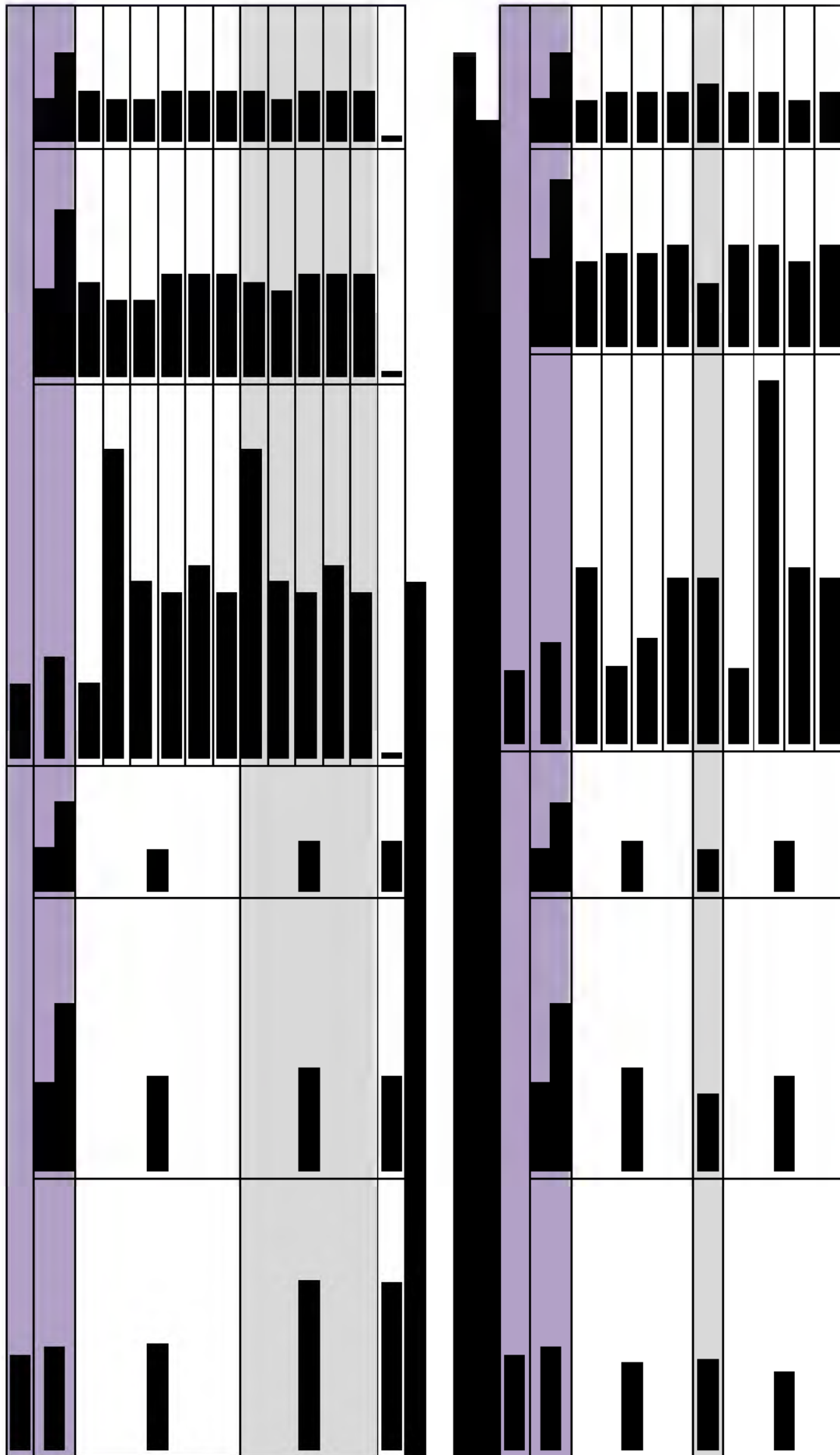


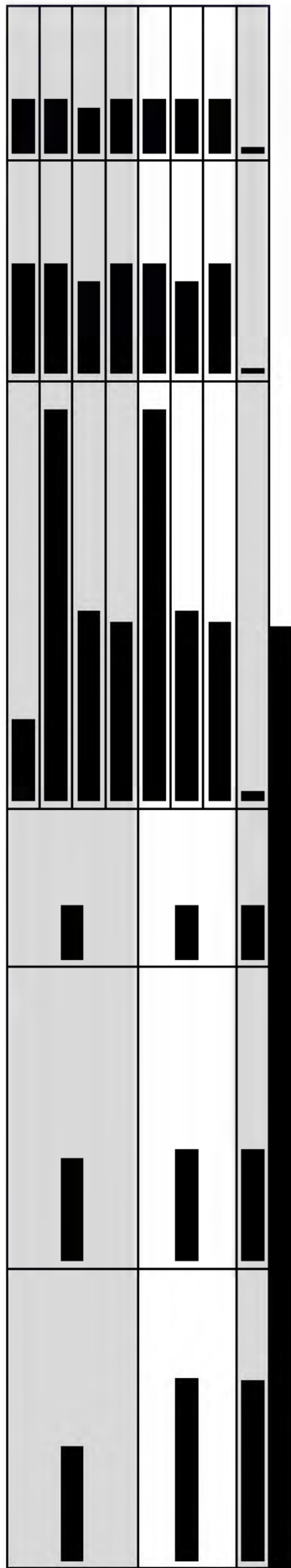


Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowanym III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza wpływu na system ochrony zdrowia









6.2. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (dane historyczne 1999-2013 oraz prognoza 2014-2021)

Tabela 75 przedstawia liczbę zachorowań na czerniaka skóry (kod ICD-10 C43) w latach 1999-2013 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25].

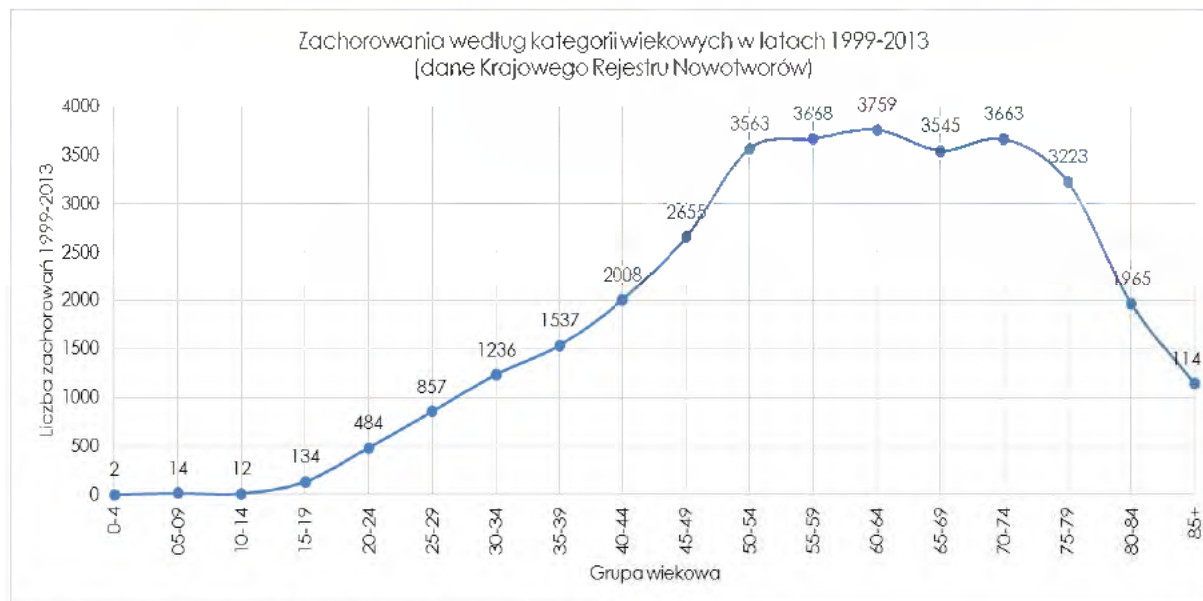
Tabela 75. Zachorowania na czerniaka skóry według danych Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	Zachorowania na czerniaka skóry (ICD-10 C43)									
	Grupa wiekowa 15+					Grupa wiekowa 15-19				
	Kobiety		Mężczyźni		Łącznie	Kobiety		Mężczyźni		Łącznie
	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany		Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	Zachorowania	Współczynnik standaryzowany	
1999	887	4,6	715	4,5	1 602	5	0,3	1	0,06	6
2000	960	4,85	769	4,78	1 729	6	0,36	4	0,23	10
2001	951	4,81	802	4,92	1 753	1	0,06	5	0,29	6
2002	1 006	4,98	822	5,04	1 828	3	0,19	3	0,18	6
2003	1 080	5,42	902	5,46	1 982	6	0,39	5	0,31	11
2004	1 024	4,99	902	5,38	1 926	5	0,34	5	0,32	10
2005	1 204	5,83	984	5,74	2 188	11	0,77	5	0,33	16
2006	1 100	5,25	996	5,83	2 096	5	0,36	4	0,28	9
2007	1 135	5,39	1 059	6,04	2 194	8	0,6	4	0,28	12
2008	1 234	5,78	1 051	5,89	2 285	2	0,15	3	0,22	5
2009	1 376	6,4	1 186	6,53	2 562	8	0,64	5	0,38	13
2010	1 349	6,17	1 195	6,39	2 544	4	0,33	3	0,24	7
2011	1 375	6,05	1 266	6,75	2 641	1	0,09	7	0,58	8
2012	1 692	7,38	1 389	7,14	3 081	6	0,54	1	0,09	7
2013	1 613	8,17	1 414	8,86	3 027	2	0,19	6	0,54	8
2014	1 609	8,10	1 493	9,19	3 102	5	0,49	3	0,28	8
2015	1 820	9,19	1 777	10,80	3 597	4	0,41	7	0,68	11

Tabela sporządzona na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25].

Wykres 12 przedstawia zachorowania według kategorii wiekowych w latach 1999-2013 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25].

Wykres 12. Zachorowania według kategorii wiekowych w latach 1999-2013 (dane Krajowego Rejestru Nowotworów)



Wykres sporządzony na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25].

W niniejszej analizie wpływ na budżet populację docelową stanowili chorzy dorośli, tj. chorzy którzy ukończyli 18 rok życia, jednak raporty z Krajowego Rejestru Nowotworów nie zawierają danych dla kategorii wiekowej 18+ (zobacz Wykres 12). Analiza zachorowań według kategorii wiekowych (Wykres 12) wskazuje, że w grupie wiekowej poniżej 15 roku życia przypadki czerniaka skóry są sporadyczne (1-2 przypadki w skali roku), natomiast znaczący wzrost liczby zachorowań ma miejsce w grupie wiekowej 15-19 (około 10 przypadków w skali roku). W związku z przedstawioną powyżej tendencją w analizie wpływu na budżet jako liczebność populacji 18+ przyjęto populację z grupy wiekowej 15+ według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, co może bardzo nieznacznie zawyżać oszacowaną liczebność populacji 18+ nowych zachorowań na czerniak skóry (maksymalnie o kilka przypadków w skali roku).

Wykres 13 przedstawia dane historyczne dotyczące liczby zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43) w latach 1999-2015 (według danych Krajowego Rejestru Nowotworów) oraz prognozę liczby zachorowań w latach 2016-2021. Analiza wizualna wzrostu liczby zachorowań w latach 1999-2015 wskazuje na stały liniowy wzrost (ze względnie niewielkimi wahaniami w stosunku do liniowego wzrostu) liczby zachorowań. Wyznaczenie linii trendu liniowego (z wykorzystaniem dostępnej w oprogramowaniu Microsoft® Office Excel® funkcji „regresja liniowa”) pozwoliło przedstawić prognozę liczby zachorowań na lata 2016-2021.

Wykres 13. Liczba zachorowań na czerniak skóry: dane historyczne 1999-2013 oraz prognoza 2014-2021

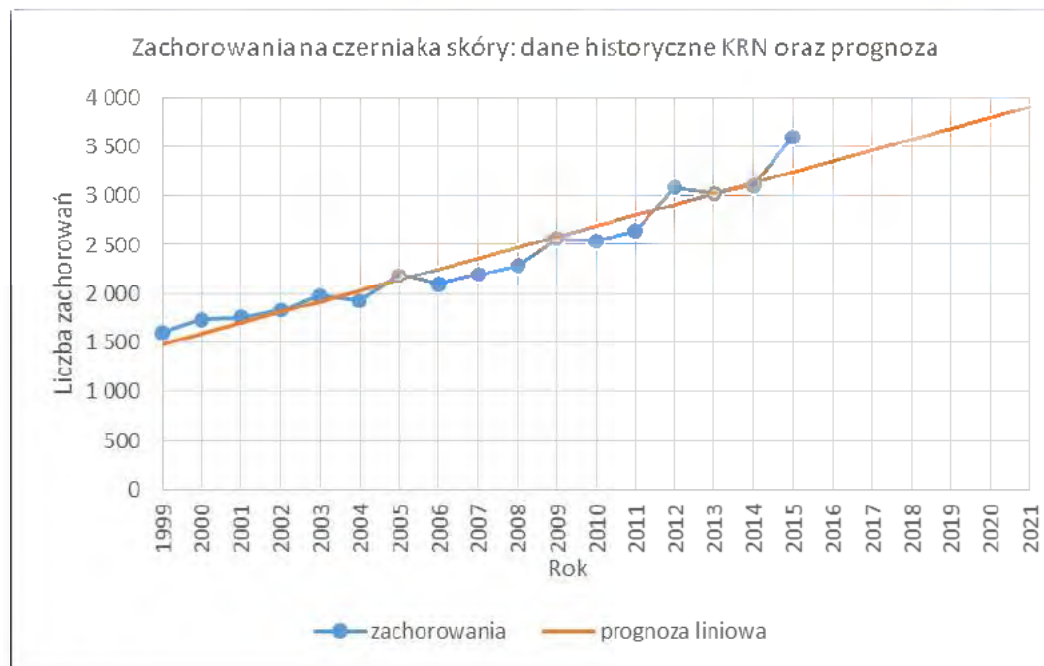


Tabela 76 przedstawia zestawienie danych historycznych z lat 1999-2015 oraz prognozy 2016-2021 (przedstawiono również liczbę zachorowań w latach 1999-2015 obliczoną według linii trendu liniowego, służącej prognozowaniu na lata 2016-2021).

Tabela 76. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43): zestawienie danych historycznych z lat 1999-2013 oraz prognozy 2014-2021

Rok	Zachorowania na czerniaka skóry (ICD-10 C43) w grupie wiekowej 15+		
	Liczba zachorowań według Krajowego Rejestru Nowotworów ¹	Liczba zachorowań według prognozy ²	Względny wzrost prognozy ³
1999	1 602	1 480	-
2000	1 729	1 591	7,4%
2001	1 753	1 701	6,9%
2002	1 828	1 811	6,5%
2003	1 982	1 921	6,1%
2004	1 926	2 031	5,7%
2005	2 188	2 141	5,4%
2006	2 096	2 251	5,1%
2007	2 194	2 361	4,9%
2008	2 285	2 471	4,7%
2009	2 562	2 581	4,5%
2010	2 544	2 691	4,3%
2011	2 641	2 801	4,1%
2012	3 081	2 911	3,9%
2013	3 027	3 021	3,8%
2014	3 102	3 131	3,6%
2015	3 597	3 242	3,5%
2016	Nd	3 352	3,4%
2017	Nd	3 462	3,3%
2018	Nd	3 572	3,2%
2019	Nd	3 682	3,1%
2020	Nd	3 792	3,0%
2021	Nd	3 902	2,9%

Nd – nie dotyczy.

¹ na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25];

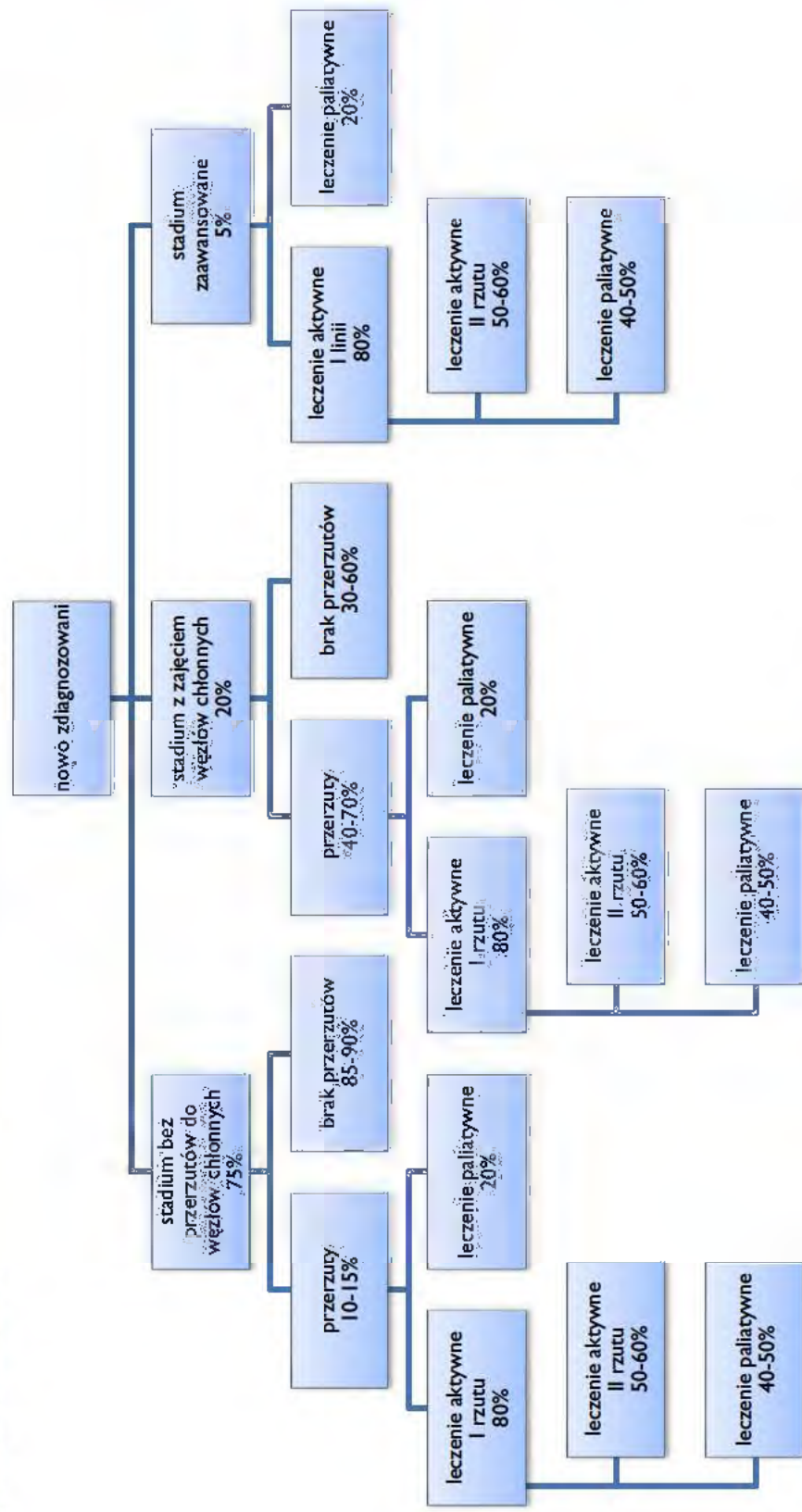
² liczba zachorowań w latach obliczona według linii trendu liniowego, służącej prognozowaniu na lata 2016-2021;

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

6.3. Przebieg choroby w warunkach polskich – czerniak

Schemat 1.

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



Schemat w oparciu o analizę wpływu na budżet [51] (w oparciu o konsultację z ekspertem klinicznym [51]).

6.4. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań liczebności

Tabela 77. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka skóry

	Wersja podstawowa	Wersja minimalna	Wersja maksymalna	Źródła danych oraz uzasadnienie przyjętych wartości
Liczba chorych na czerniaka skóry	3 572 – 3 792 (Tabela 14, str. 32)	Wartość z analizy podstawowej (3 572 – 3 792)	Wartość z analizy podstawowej (3 572 – 3 792)	Prognozy wyznaczone na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25]
Odsetek pacjentów, u których nie istnieje możliwość klasyfikacji stadium zaawansowania	7,2%	10,0%	7,2%	Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 15, str. 33) Analiza podstawowa: Kuciel-Lisecka 2011 [24]; wartość uwzględniająca najdłuższy okres czasu (1996-2007); Wersja minimalna: Hawro 2010 [23]; (wartość najaktualniejsza spośród alternatywnych danych) Wersja maksymalna: potencjalna wartość skrajna (0%; założenie, że u wszystkich pacjentów możliwe jest określenie stadium zaawansowania)
Odsetek pacjentów w stadium III	17,5%	10,0%	25,0%	Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 15, str. 33); Analiza podstawowa: średnia arytmetyczna z Rutkowski 2015 [6] i Ługowska 2012 [10]; dane najaktualniejsze;
Odsetek pacjentów w stadium IV	5,0%	5,0%	14,0%	Wersja minimalna: Rutkowski 2015 [6]; wartość minimalna spośród danych najaktualniejszych; Wersja maksymalna: Ługowska 2012 [10]; wartość największa spośród danych najaktualniejszych Wartości przyjęte w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Tabela 15, str. 33); Analiza podstawowa: Rutkowski 2015 [6], Ługowska 2012 [10]; dane najaktualniejsze; Wersja minimalna: Rutkowski 2015 [6], Ługowska 2012 [10]; wartość z analizy podstawowej w związku z brakiem wartości mniejszej od wartości z analizy podstawowej; Wersja maksymalna: Hawro 2010 [23]; wartość najaktualniejsza spośród danych alternatywnych (nie uwzględniono wartości większych, jako wartości wyrażnie większych od wartości z analizy podstawowej)
Odsetek pacjentów nieoperacyjnych w stadium III	60%	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Wartość z analizy podstawowej; Ługowska 2012 [10]; brak zakresu zmienności; Wersja minimalna i maksymalna: Ługowska 2012 [10]; brak zakresu zmienności;
Odsetek pacjentów, u których w I i II stadium zaawansowania wystąpią przerzuty	12,5%	10,0%	15,0%	Wartości podane przez eksperta klinicznego (Schemat 1, str. 105); epidemiologiczne (zobacz Tabela 15, str. 33); Analiza podstawowa: [68]; Wersja minimalna: [68]; Wersja maksymalna: [68];

Tabela 78. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innej lokalizacji niż skóra i błona śluzowa

	Wersja podstawowa	Wersja minimalna	Wersja maksymalna	
Liczba chorych na czerniaka błon śluzowych	76-90 (Tabela 14, str. 32)	Wartość z analizy podstawowej	Wartość z analizy podstawowej	Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25] oraz publikacji <i>Michałsko-Jakubus 2006</i> [20]; zobacz Tabela 14, str. 32.
Odsetek pacjentów, u których nie istnieje możliwości klasyfikacji stadium zaawansowania	7,0%	10,0%	7,0%	Z powodu braku danych odpowiadających czerniakowi błony śluzowej, przyjęto wartości przyjęte dla czerniaka skóry; zobacz Tabela 77, str. 106.
Odsetek pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych	50,0%	25,0%	50,0%	Analiza podstawowa: na podstawie zagranicznych danych literaturowych <i>Rogers 2008</i> [7]; przyjęto wartość dla lokalizacji „ <i>Nosogardlo, krtani i zatoki</i> ”, dla której podano szczegółowe dane dotyczące występowania przerzutów (zobacz Tabela 18, str. 35); Wersja minimalna: wartość minimalna spośród odnalezionych danych (<i>Rogers 2008</i> [7]); zobacz Tabela 18, str. 35; Wersja maksymalna: wartość jak w analizie podstawowej (w związku z brakiem alternatywnych, większych wartości)
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi	20,0%	20,0%	20,0%	Analiza podstawowa: na podstawie zagranicznych danych literaturowych <i>Rogers 2008</i> [7]; przyjęto wartość dla lokalizacji „ <i>Nosogardlo, krtani i zatoki</i> ”, dla której podano szczegółowe dane dotyczące występowania przerzutów (zobacz Tabela 18, str. 35); Warianty minimalny i maksymalny: wartości jak w analizie podstawowej (w związku z brakiem zakresu zmienności)
Odsetek pacjentów nieoperacyjnych w stadium III	60%	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Wartość z analizy podstawowej (60%)	Z powodu braku danych odpowiadających czerniakowi błony śluzowej, przyjęto wartości przyjęte dla czerniaka skóry; zobacz Tabela 77, str. 106.
Odsetek pacjentów, u których w III stadium zaawansowania wystąpią przerzuty	12,5%	10%	15%	Z powodu braku danych odpowiadających czerniakowi błony śluzowej, przyjęto wartości przyjęte dla czerniaka skóry; zobacz Tabela 77, str. 106.

6.5. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych dla pembrolizumabu

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv PEMBRO KEYNOTE-006”.

Tabela 79. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	██████████	-450,1648	-445,1875
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	██████████	-516,2071	-508,7412
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	██████████	-538,0743	-530,6084
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	██████████	-538,5650	-531,0991
Gompertza	$S(t) = \exp(-(a/b) * (\exp(b*t)-1))$	██████████	-487,4352	-479,9693

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna.

Wykres 14.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: pembrolizumab, badanie Keynote 006

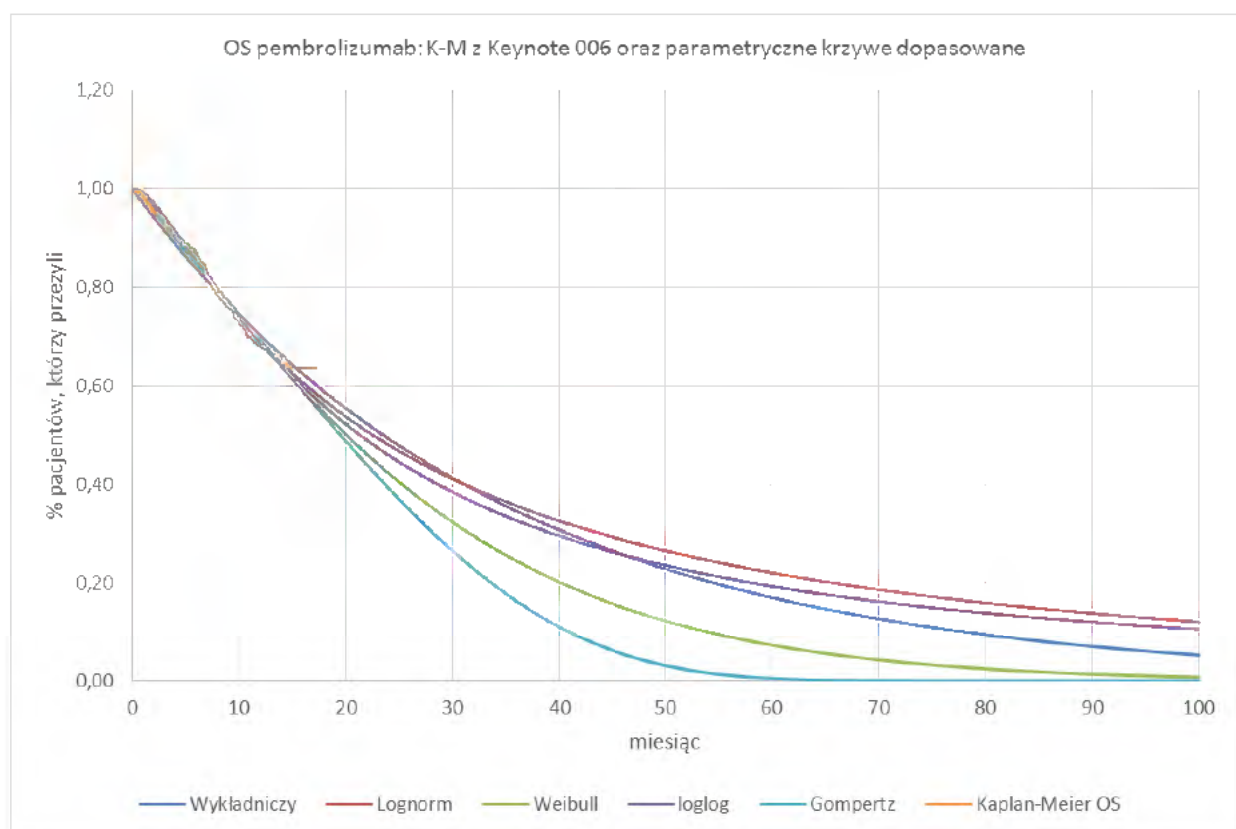


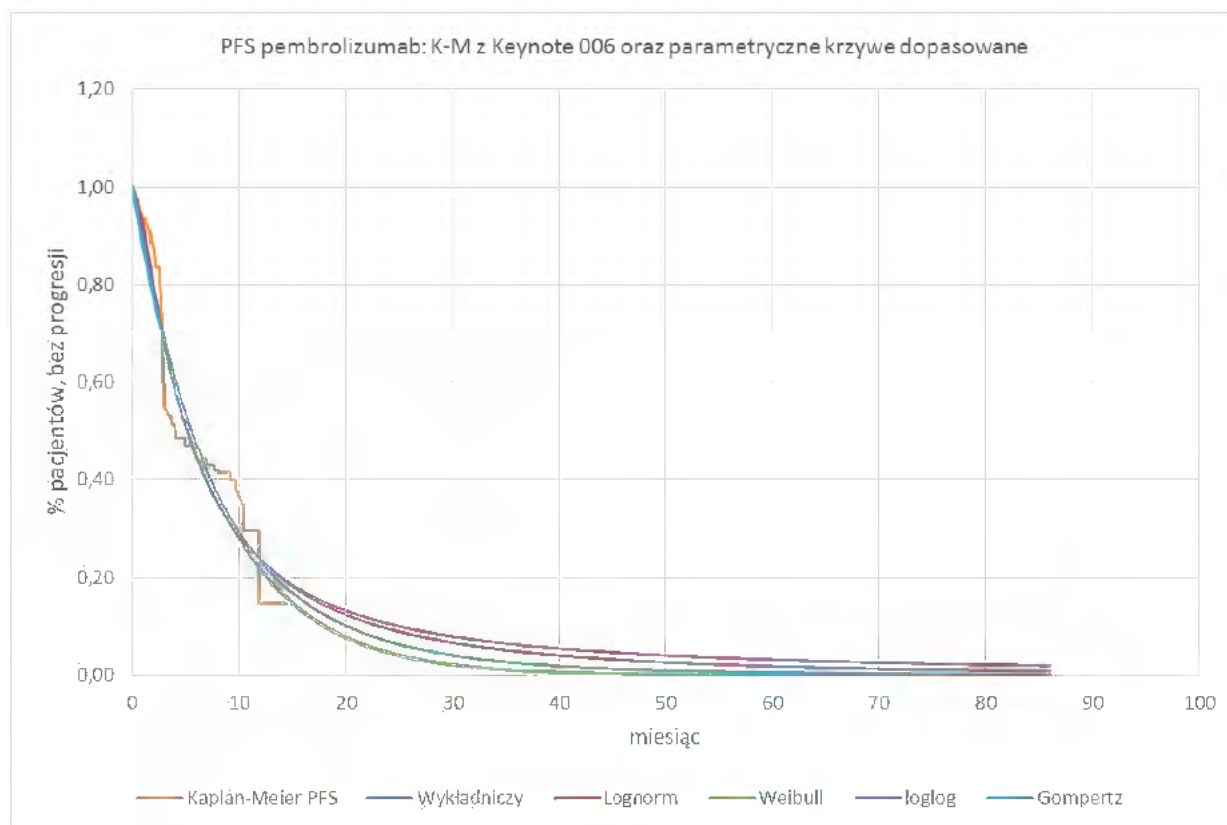
Tabela 80. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Key-note 006

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$		-187.2307	-182.3690
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$		-185.2755	-177.9831
log-logistyczna	$S(t) = 1 / (1 + a * (t^b))$		-197.3658	-190.0734
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$		-201.0988	-193.8063
Gompertza	$S(t) = \exp(-(a/b) * (\exp(b*t)-1))$		-185.8840	-178.5915

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna.

Wykres 15.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: pembrolizumab, badanie Keynote 006



6.6. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków

Tabela 81. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków

Okres czasu, którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej
01.2017 - 09.2017	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html
01.2016 - 12.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html
01.2016 - 09.2019	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html

Data ostatniego dostępu do adresów internetowych: 01.2018 r.

6.7. Koszty substancji uwzględnionych w analizie

Tabela 82. Koszty substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Programy lekowe						
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł.	6761,88	7099,97	7099,97	bezpłatny	0,5283
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 28 kaps.	5129,94	5386,44	5386,44	bezpłatny	3,8475
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 120 kaps.	21985,44	23084,71	23084,71	bezpłatny	3,8475
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 28 kaps.	7694,9	8079,65	8079,65	bezpłatny	3,8475
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 120 kaps.	32978,16	34627,07	34627,07	bezpłatny	3,8475
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt.	25030,93	26282,48	26282,48	bezpłatny	20,85911
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	6237,00	6548,85	6548,85	bezpłatny	436,59
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	24948,00	26195,40	26195,40	bezpłatny	436,59
Pembrolizumab	Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.	8 047,39	8 449,76	8 449,76	bezpłatny	168,995
Chemioterapia						
Dacarbazyne	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol.po 100 mg	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,159
Dacarbazyne	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 1000 mg	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,159
Dacarbazyne	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol.po 200 mg	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0,159
Dacarbazyne	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 500 mg	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,159
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0,386

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	40,50	42,53	42,53	bezpłatny	0,284
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0,238
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0,306
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0,273
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0,325
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	140,40	147,42	147,42	bezpłatny	0,328
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0,329
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0,284
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0,517
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0,272
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0,302
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0,252
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0,231
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0,522
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0,293

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatno- ści	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 45 ml	102,29	107,40	107,40	bezpłatny	0,239
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,945
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0,555
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 25 ml	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.po 50 ml	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 1 fiol. a 16,7 ml	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,945
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0,555
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,454

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	1,032
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	1,426
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 16,67 ml	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	1,048
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 43,33 ml	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	3,407

* dla wszystkich produktów leczniczych znajdujących się w tabeli, limit refundacji jest równy cenie hurtowej brutto

Tabela 83. Koszty substancji czynnych w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09-2017		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Programy lekowe				
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł.	5 487,16	28 807 989,21	0,3906
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 28 kaps.	269,79	1 025 652,48	
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 120 kaps.	62,11	1 020 099,84	2,7761
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 28 kaps	1 848,68	10 755 622,32	
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 120 kaps.	1 118,95	28 015 519,87	
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt.	333,76	4 676 769,05	11,1209
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	107,20	135 172,58	85,1876
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	543,23	2 778 412,57	
Pembrolizumab	Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.	5542,71	26381837,19	95,1947

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09:2017.		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Chemioterapia				
Dacarbazyna	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol.po 100 mg	813,61	127855,31	
Dacarbazyna	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 1000 mg	321,39	47010,27	0,1571
Dacarbazyna	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol.po 200 mg	2341,60	737270,83	
Dacarbazyna	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 500 mg	4013,87	317242,16	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	228,02	3354,92	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	626,80	23424,77	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	5286,07	550468,77	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	8641,04	1325178,15	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	334,60	76954,24	0,2266
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	0,00	0,00	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 45 ml	99,46	10629,93	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 60 ml	0,00	0,00	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	0,00	0,00	

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09.2017.		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	0,00	0,00	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	7413,14	95071,82	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	12523,20	449301,92	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	19788,61	1939714,04	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 60 ml	10604,13	1330968,46	
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	2829,74	41260,63	
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	5045,39	186805,91	
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 45 ml	11517,13	1137382,63	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	0,00	0,00	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,7 ml	7863,87	279135,98	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	61,05	2399,78	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	6508,66	556724,73	0,3638
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	3862,48	549209,16	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	2208,24	34700,77	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	15692,18	722139,53	

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09.2017.		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fioł.po 25 ml	3125,60	190195,26	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fioł.po 50 ml	18242,22	1898157,45	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 5 ml	4798,39	77231,80	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł. a 5 ml, 1 fioł. a 16,7 ml	14563,94	556998,13	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł. a 50 ml	11624,60	1256819,24	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 25 ml	643,97	38490,20	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 100 ml	1983,96	429028,18	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 50 ml	2036,91	469123,26	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 5 ml	1040,97	18637,54	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 16,67 ml	1929,66	124849,75	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 43,33 ml	668,36	83884,48	

* dane z Komunikatów DGL dla okresu od 10.2016 do 09.2017

6.8. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych

Tabela 84. Częstości występowania działań niepożądanych w pierwszej linii leczenia

Działanie niepożądane	Nivolumab	Ipilimumab + niwolumab	Wemurafenib	Dabrafenib	Dakarbazyna	Karboplatyna + Paklitaksel	Pembrolizumab
Biegunka	2,9%	9,3%	-	-	-	-	1,1%
Zmęczenie	1,0%	4,2%	3,0%	1,1%	-	-	-
Świąd	0,3%	1,9%	-	-	-	-	-
Wysypka	0,3%	3,2%	8,9%	-	-	-	-
Nudności	0,0%	2,2%	2,1%	-	-	-	-
Oslabienie apetytu	0,0%	1,3%	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	1,3%	8,6%	-	-	-	-	-
Wymioty	0,3%	2,2%	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginowej (AspAT)	1,0%	6,1%	-	-	-	-	-
Zapalenie jelita grubego	1,0%	8,3%	-	-	-	-	2,5%
Gorączka	-	-	-	2,7%	-	-	-
Trombocytopenia	-	-	-	-	4,9%	4,9%	-
Neutropenia	-	-	-	-	4,4%	4,4%	-
Zapalenie wątroby	-	-	-	-	-	-	1,8%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	-	-	-	2,1%	-	-	-
Rak kolczystokomórkowy skóry/ Rogowiak kolczystokomórkowy	-	-	29,4%	4,3%	-	-	-
Podwyższone wyniki testów wątrobowych	-	-	11,3%	-	-	-	-
Artralgia	-	-	5,9%	-	-	-	-
Fotowrażliwość	-	-	3,9%	-	-	-	-

Działanie niepożądane	Nivolumab	Ipilimumab + nivolumab	Wemurafenib	Dabrafenib	Dakarbazyna	Karboplatyna + Paklitaksel	Pembrolizumab
Źródło	CheckMate 067 [60] (aktualizowane zgodnie z suplementem Wolchok 2016 [82])	BRIM-3 (McArthur 2015) [64]	Hauschild 2012 [62]	CheckMate 066 [67]	Założenie, że są takie same jak dla dakarbazyny	Keynote 006 [66]	

Tabela 85. Częstości występowania działań niepożądanych w drugiej linii leczenia

Działanie niepożądane	Nivolumab	Ipilimumab	Dakarbazyna	Karboplatyna + Paklitaksel	Pembrolizumab
Biegunka	-	5,3%	2,0%	2,0%	1,1%
Zmęczenie	-	6,9%	3,9%	3,9%	-
Nudności	-	2,3%	2,0%	2,0%	-
Oslabienie apetytu	-	1,5%	-	-	-
Wymioty	-	2,3%	2,0%	2,0%	-
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	-	-	-	-	-
Zapalenie jelita grubego	-	5,3%	-	-	2,5%
Duszności	-	3,8%	-	-	-
Anemia	-	3,1%	4,9%	4,9%	-
Neutropenia	-	-	13,7%	13,7%	-
Zapalenie wątroby	-	-	-	-	1,8%
Podwyższony poziom lipazy	1,1%	-	-	-	-
Źródło	CheckMate 037 [65]	[z Hodi 2010 [65]]	CheckMate 037 [63]	CheckMate 037 [63]	Keynote 006 [66]

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM (na podstawie [6, 9]).....	12
Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania (na podstawie [6, 9]).....	13
Tabela 3. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce	15
Tabela 4. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku (na podstawie [18, 17])	15
Tabela 5. Wskaźniki przeżyć względnych według ACS.....	16
Tabela 6. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na czerniaka skóry w Polsce (na podstawie [16,19]).	17
Tabela 7. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z czerniakiem skóry w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 (na podstawie [22]).....	17
Tabela 8. Wskaźniki przeżyć względnych u amerykańskich pacjentów z czerniakiem skóry, zdiagnozowanych w roku 2006 (na podstawie [11]; dane dla Stanów Zjednoczonych Ameryki).	18
Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)	22
Tabela 10. Substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ICD-10 C43 (czerniak złośliwy skóry).....	22
Tabela 11. Praktyka kliniczna na podstawie polskiego piśmiennictwa oraz wykazów leków refundowanych.....	24
.....	25
Tabela 13. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych	31
Tabela 14. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43), czerniaka błony śluzowej oraz czerniaka w innych lokalizacjach, w latach 2018-2020.	32
Tabela 15. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry	33
Tabela 16. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka skóry kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych	34
Tabela 17. Oszacowanie rocznej liczby pacjentów w stadium I i II czerniaka skóry, u których dojdzie do przerzutu	35
Tabela 18. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej	35
Tabela 19. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka błony śluzowej kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.....	36
Tabela 20. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych	37
Tabela 21. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych.....	37
Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów	40
.....	42
Tabela 24. Liczebność populacji, kwalifikującej się do stosowania terapii skojarzonej.....	43
Tabela 25. Zestawienie oszacowań liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego [bez kryterium włączenia ekspresja PD-L1 poniżej 5%].....	43

[REDACTED]	44
Tabela 27. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	44
[REDACTED]	46
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
Tabela 34. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab	54
[REDACTED]	54
Tabela 36. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii i programach lekowych	55
Tabela 37. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii	55
[REDACTED]	56
Tabela 39. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu i ipilimumabu	56
Tabela 40. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka	57
Tabela 41. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii	57
Tabela 42. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	58
Tabela 43. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS)	60
Tabela 44. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant z RSS)	62
Tabela 45. Parametryczne krzywe przeżycia wyznaczające prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu	65
Tabela 46. Prawdopodobieństwo rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych (terapia 1. linii)	66
Tabela 47. Długość leczenia w 2. linii	66
Tabela 48. Oszacowanie aktualnych rocznych leczenia chorych na czerniaka w Polsce (perspektywa NFZ)	67
Tabela 49. Zestawienie parametrów dotyczących analizy podstawowej, wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz średniej masy ciała	68
Tabela 50. Liczba pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie 1. linii z podziałem status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy	69
Tabela 51. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie (stan na początek danego roku)	72
[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
Tabela 54. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa	75
Tabela 55. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa	75

Tabela 56. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym; analiza podstawowa	76
Tabela 57. Inkrementalne wyniki zdrowotne; analiza podstawowa.....	76
Tabela 58. Wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych (analiza podstawowa)	77
Tabela 59. Liczba pacjentów rozważana w ramach analizy scenariuszy skrajnych.....	78
Tabela 60. Wyniki scenariusza minimalnego	79
Tabela 61. Wyniki scenariusza maksymalnego.....	80
	81
Tabela 63. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	82
Tabela 64. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	87
	90
	90
	92
	92
	94
	95
	95
	97
	98
	99
Tabela 75. Zachorowania na czerniaka skóry według danych Krajowego Rejestru Nowotworów	101
Tabela 76. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43): zestawienie danych historycznych z lat 1999-2013 oraz prognozy 2014-2021	104
Tabela 77. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka skóry.....	106
Tabela 78. Zestawienie założeń tworzących wersje oszacowań (analiza podstawowa, wersja minimalna, wersja maksymalna): populacja chorych na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innej lokalizacji niż skóra i błona śluzowa .	107
Tabela 79. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006	108
Tabela 80. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006	109
Tabela 81. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków	109

Tabela 82. Koszty substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ.....	110
Tabela 83. Koszty substancji czynnych w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia.....	113
Tabela 84. Częstości występowania działań niepożądanych w pierwszej linii leczenia.....	117
Tabela 85. Częstości występowania działań niepożądanych w drugiej linii leczenia.....	118

8. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem	29
Wykres 2. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych.....	38
Wykres 3. Liczba chorych na czerniaka kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego; oszacowanie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka pochodzące z piśmiennictwa oraz Krajowego Rejestru Nowotworów	41
.....	42
.....	47
.....	47
.....	48
.....	49
.....	72
Wykres 10. Koszty całkowite i inkrementalne w wariacie bez RSS; analiza podstawowa	73
Wykres 11. Inkrementalne pacjento-lata życia; analiza podstawowa.....	73
Wykres 12. Zachorowania według kategorii wiekowych w latach 1999-2013 (dane Krajowego Rejestru Nowotworów).....	102
Wykres 13. Liczba zachorowań na czerniak skóry: dane historyczne 1999-2013 oraz prognoza 2014-2021	103
Wykres 14. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: pembrolizumab, badanie Keynote 006	108
Wykres 15. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: pembrolizumab, badanie Keynote 006	109

9. PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0., Warszawa sierpień 2016.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
4. Ruka W. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
5. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
6. Rutkowski P., Wysocki P. i wsp. Cutaneous melanoma- diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract* 2015; 11:216-231
7. Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. *Medycyna Praktyczna* 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/dow-nload/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5, data dostępu 28.07.2015 r.
8. Trepka S, Rutkowski P, Nowecki Z, Słuszniak J. Chirurgia w leczeniu czerniaków. *Nowotwory Journal of oncology*.2010;60(1):1-14.
9. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2010/06.
10. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Int J Health Policy Manag* 2012;2:41-47.
11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/sect_16_melanoma_skin.pdf; data dostępu 28.09.2016.
12. Czerniak złośliwy skóry. http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html; data dostępu 28.09.2016.
13. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. European Dermatology Forum; European Association of Dermato-Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201-217.
14. Survival rates for melanoma skin cancer. <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-survival-rates>; data dostępu 28.07.2015.
15. Rutkowski P. Czerniak skóry. Aktualne (2012) wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO). *Medycyna praktyczna Onkologia* 2013;1:14.
16. Czerniak skóry (CX43). <http://onkologia.org.pl/czerniak-skorv-c43>; data dostępu 15.01.2018.
17. Didkowska J, Wojciechowska U, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> ; data dostępu 20.09.2016.
18. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>; data dostępu 20.09.2016.
19. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Warszawa 2009. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf; data dostępu 28.07.2015.
20. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiopatogeneza-i-rokowanie.html>; data dostępu 28.07.2015.

21. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 ;49(6):1374-403.
22. Didkowska J, Wojciechowska U , Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przewycia_Polska.pdf; data dostępu 20.09.2016.
23. Hawro B, Wolny-Łątka M, Błaszczak J, Hudziec P, Szynglarewicz B. (Komitet ds. Epidemiologii.) Czerniak złośliwy skóry, zaawansowanie, rokowanie pięcioletnie. Dolny Śląsk, Europa, świat. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, październik 2010.
24. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 2011, volume 61, Number 4, 344–348.
25. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>; data dostępu 20.09.2016.
26. ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
27. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2. 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (dostęp 27.09.2016).
28. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 26 (supplement 5): v126-132, 2015 (data dostępu 25.08.2016 r.).
29. Marsden JR, Newton-Bishop JA et al. British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(9):1401-19.
30. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf; data dostępu: 29.09.2016
31. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf; data dostępu: 29.09.2016
32. Program lekowy Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
33. Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r..
35. Załącznik B.48. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r poz. 129).
36. Załącznik B.59. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r poz. 129).
37. Załącznik B.72. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r poz. 129).
38. Załączniki: Zakresy wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach chemioterapii do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r poz. 129).
39. ██████████ Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2018. Praca nieopublikowana.
40. Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, van Akkooi AC, Guchelaar HJ, Louwman MW, Nijsten T, Coebergh JW. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jun;19(6):1453-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1267. Epub 2010 May 25.

41. Espinosa E, Grob JJ, Dummer R, Rutkowski P, Robert C, Gogas H, Kefford R, Eggermont AM, Martin Algarra S, Hauschild A, Schadendorf D. Treatment algorithms in stage IV melanoma. *Am J Ther.* 2015 Jan-Feb;22(1):61-7.
42. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM, Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012 Jul 9;10:85. doi: 10.1186/1479-5876-10-85.
43. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1239-46. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327. Epub 2011 Feb 22.
44. Stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012r, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/SRP/U_32_382_121126_stanowisko_131_Zelboraf_240mg.pdf, data dostępu 28.07.2015.
45. Rekomendacja nr 170/2014 Prezesa AOTM z dnia 7 lipca 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/105/REK/RP_170_2014_Tafinlar.pdf, data dostępu 28.07.2015.
46. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. *Dz.Urz.*13.10
47. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. *Dz. Urz. Min. Zdrow.* 14.42.
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (*Dz. Urz. Min. Zdrow.* z 2017 r poz. 129).
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (*Dz. Urz. Min. Zdrow.* z 2016 r poz. 68).
50. ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania II (nieoperacyjny) lub IV - analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).
51. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2012. Praca niepublikowana, oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach zlecenia 054/2012.
52. Wyniki badania ankietowego do dossier HTA. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab (ICD-10 C43) – pytania do ekspertów klinicznych. Instytut Arcana, Kraków 2016 (dane nieopublikowane). Aktualizacja badania ankietowego – styczeń 2018.
53. Zarządzenie NR 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
54. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 20.09.2016 r.
55. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
56. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
57. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
58. ██████████, Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2018
59. Bolisęga D. i wsp., Zastosowanie sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/075/AW/075_AW_2_OT-4351-16_Nexavar_2012.10.04_analiza_ekonomiczna.pdf, data dostępu: 21.09.2016 r.

60. Larkin J. et al., Combined NIWolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England Journal of Medicine 2015
61. A phase 3, randomized, double-blind study of NIWolumab monotherapy or NIWolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subject with previously untreated unresectable or metastatic melanoma. Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067
62. Hauschild A. et al., Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9839): 358-65
63. Weber J. S. et al., NIWolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015
64. McArthur G. A. et al., Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600E and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323 -32
65. Hodi F. S. et al., Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 711-23
66. Robert C. et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Eng J Med* 2015; 372: 2521-32
67. Robert C et al. NIWolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330, January 22, 2015
68. ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania II (nieoperacyjny) lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).
69. ASCO Melanoma Key Data Training,, June 7, 2016, Prezentacja, data-on –file.
70. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikaty DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN.
71. Robert C, Schachter J, Long G i wsp. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
72. ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015. Praca niepublikowana. Analiza załączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo®.
73. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document-library/EPAR - Product Information/human/002604/WC500149671.pdf; data dostępu: 28.09.2016
74. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf® (vemurafenib) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document-library/EPAR - Product Information/human/002409/WC500124317.pdf; data dostępu: 28.09.2016
75. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document-library/EPAR - Product Information/human/003820/WC500190990.pdf; data dostępu: 28.09.2016
76. Clinical Study Report CA209066; Listing of Physical Measurements, All Randomized Subjects Who Enrolled From Poland. Materiały udostępnione przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
77. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.17.
78. Główny Urząd Statystyczny, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w listopadzie 2017 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych – styczeń-grudzień 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2017-roku,2,73.html> [oraz archiwum danych].
79. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic 20 mg tabletki powlekane.
80. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane. Mekinist 2 mg tabletki powlekane.
81. Ribas A, Puzanov I, Dummer R i wsp. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial, *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–18.

82. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. i wsp. Overall Survival with Combined NIWOLumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, *N Engl J Med* 2017; 377:1345-1356. [wraz z materiałami dodatkowymi - *Supplementary Appendix, Protocol*]
83. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.