

Niwolumab (Opdivo[®]) w leczeniu uzupełniającym czerniaka

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, listopad 2018

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	9
3 Metodyka	11
3.1 Źródła danych	11
3.2 Populacja	12
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
3.2.1.1 Zaawansowany czerniak.....	13
3.2.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka.....	17
3.2.1.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca	17
3.2.1.4 Rak nerkowokomórkowy	20
3.2.1.5 Chłoniak Hodgkina	23
3.2.1.6 Rak głowy i szyi	24
3.2.1.7 Rak urotelialny	27
3.2.1.8 Podsumowanie.....	30
3.2.2 Populacja docelowa	31
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	34
3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	35
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	38
3.3 Perspektywa	38
3.4 Horyzont czasowy analizy	39
3.5 Scenariusze	39
3.5.1 Scenariusz istniejący.....	39
3.5.2 Scenariusz nowy	40
3.6 Parametry.....	40
3.6.1 Zdarzenia niepożądane	41
3.6.2 Dane kosztowe	42
3.6.2.1 Koszty analizowanych leków	43
3.6.2.2 Koszty podania analizowanych leków.....	45
3.6.2.3 Koszty monitorowania leczenia - programy lekowe i chemioterapia	46
3.6.2.4 Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii	46
3.6.2.5 Koszty monitorowania choroby.....	47

3.6.2.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	48
3.7	Dyskontowanie	48
3.8	Analiza wrażliwości	48
3.9	Walidacja modelu	49
3.10	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	49
4	Wyniki	51
4.1	Analiza ██████████	51
4.1.1	Scenariusz minimalny i maksymalny	57
4.1.2	Analiza wrażliwości	61
4.2	Analiza ██████████	63
4.2.1	Scenariusz minimalny i maksymalny	70
4.2.2	Analiza wrażliwości	74
5	Analiza racjonalizacyjna	76
6	Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	77
7	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	78
8	Ograniczenia i dyskusja	79
9	Posumowanie i wnioski	83
10	Aneks	85
10.1	Aspekty etyczne	85
10.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	87
	Spis rysunków	89
	Spis tabel	90
	Bibliografia	93

Wykaz skrótów i akronimów

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIV	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PRS	przeżycie po nawrocie (ang. <i>post recurrence survival</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>recurrence-free survival</i>)
■	■

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Obecnie, zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie jest jedynie interferon alfa-2b oraz terapia dabrafenibem i trametynibem. W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b, jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest stosowana z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii. W związku z tym aktualną praktykę kliniczną stanowi obserwacja (brak aktywnego leczenia).

Strategia analityczna

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany znikomy wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny), nie przeprowadzono dodatkowej analizy dopłat pacjentów do niwolumabu.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych ze stosowaniem aktualnej praktyki klinicznej (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania niwolumabu (scenariusz nowy).

Struktura i parametry analizy

Ze względu na wnioskowane wskazanie (leczenie uzupełniające czerniaka) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę nowych przypadków czerniaka na podstawie danych KRN.

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu, terapie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, przejmowanie rynku przez niwolumab oraz zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Scenariusz istniejący leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji w Polsce zdefiniowano jako stosowanie obserwacji (brak aktywnego leczenia).

W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

W analizie wykorzystano model globalny wykonany przez firmę Parexel, który został zaadaptowany do warunków polskich. Model ekonomiczny uwzględnił 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon.

Główne źródła danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii stanowią wyniki badań: CheckMate 238 (minimalny okres obserwacji 24 miesiące, wyniki z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r.), w którym oceniano stosowanie niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem, oraz CA184-029, w którym oceniano stosowanie ipilimumabu w porównaniu z placebo.

Mając na uwadze wczesny charakter leczenia i konieczność modelowania, autorzy pierwotnego modelu testowali różne typy modeli. W niniejszej analizie w wariacie podstawowym uwzględniono model Markowa 2a, który jest najbardziej konserwatywnym podejściem analitycznym i który został przyjęty przez NICE w toku prac weryfikacyjnych. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki modelu pola pod krzywą, uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu (model pierwotnie złożony do NICE i zmodyfikowany w toku prac).

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone przez 12 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyskontowane.

Mając na uwadze założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając, że będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej. Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich, jednak ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniach CheckMate 238 i CA184-029 wynosiła 53 lata) oraz specyfikę schorzenia, spodziewany jest dodatkowy pozytywny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją niwolumabu obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak zmiany w obecnym programie lekowym, modelowanie przeżycia po nawrocie choroby, długość leczenia

w ramach kolejnych linii [REDACTED], testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami modelowania część chorych rozpoczynających leczenie w I roku analizy będzie kontynuować leczenie w roku II. Z tego powodu różnice w obciążeniach budżetowe uzyskanych w I i II roku są większe niż wynikałoby to z różnic w liczebnościach pacjentów włączanych do programu w kolejnych latach analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z czerniakiem, którzy mają obecnie ograniczony dostęp do opcji leczenia.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. obserwacją (brakiem aktywnego leczenia).

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla leku.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym
Komparator (C)	obserwacja (brak aktywnego leczenia)
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych niwolumabu w docelowej populacji chorych, tj. brak aktywnego leczenia
Scenariusz nowy	finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie niwolumabem
Wyniki (O)	dotychczasowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

*W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo analizę z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji.

Poziom odpłatności

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy) (Ustawa refundacyjna 2011), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności bezpłatny.

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa) oraz minimalny i maksymalny;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania.

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla niwolumabu, aktualna praktyka kliniczna i zużycie zasobów

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka przyjęto liczbę nowych przypadków czerniaka na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu, terapię stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, przejmowanie rynku przez niwolumab oraz zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem (patrz Analiza ekonomiczna).

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (Analiza ekonomiczna).

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Rozporządzenie MZ 2012) 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, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumab (Opdivo®) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- **Zaawansowany czerniak:**

Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

- **Leczenie uzupełniające czerniaka:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

- **Niedrobnokomórkowy rak płuca:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

- **Rak nerkowokomórkowy:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

- **Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*):**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

- **Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*):**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

- **Rak urotelialny:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (ChPL Opdivo).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w poszczególnych wskazaniach.

3.2.1.1 Zaawansowany czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2014 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = \beta_0 + \beta_1(\text{ROK})$$

Liczba_chorych - liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	1370,40	76,8493	17,83	<0,0001	***
index	110,066	7,49972	14,68	<0,0001	***

Średn. aryt. zm. zależnej	2361,000		Odch. stand. zm. zależnej	574,8351
Suma kwadratów reszt	344224,2		Błąd standardowy reszt	151,4869
Wsp. determ. R-kwadrat	0,934892		Skorygowany R-kwadrat	0,930551
F(1, 15)	215,3861		Wartość p dla testu F	2,64e-10
Logarytm wiarygodności	-108,4066		Kryt. inform. Akaike'a	220,8131
Kryt. bayes. Schwarz	222,4795		Kryt. Hannana-Quinna	220,9788
Autokorel. reszt - rho1	0,263576		Stat. Durбина-Watsona	1,256367

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 682 i 3 792 - patrz poniżej.

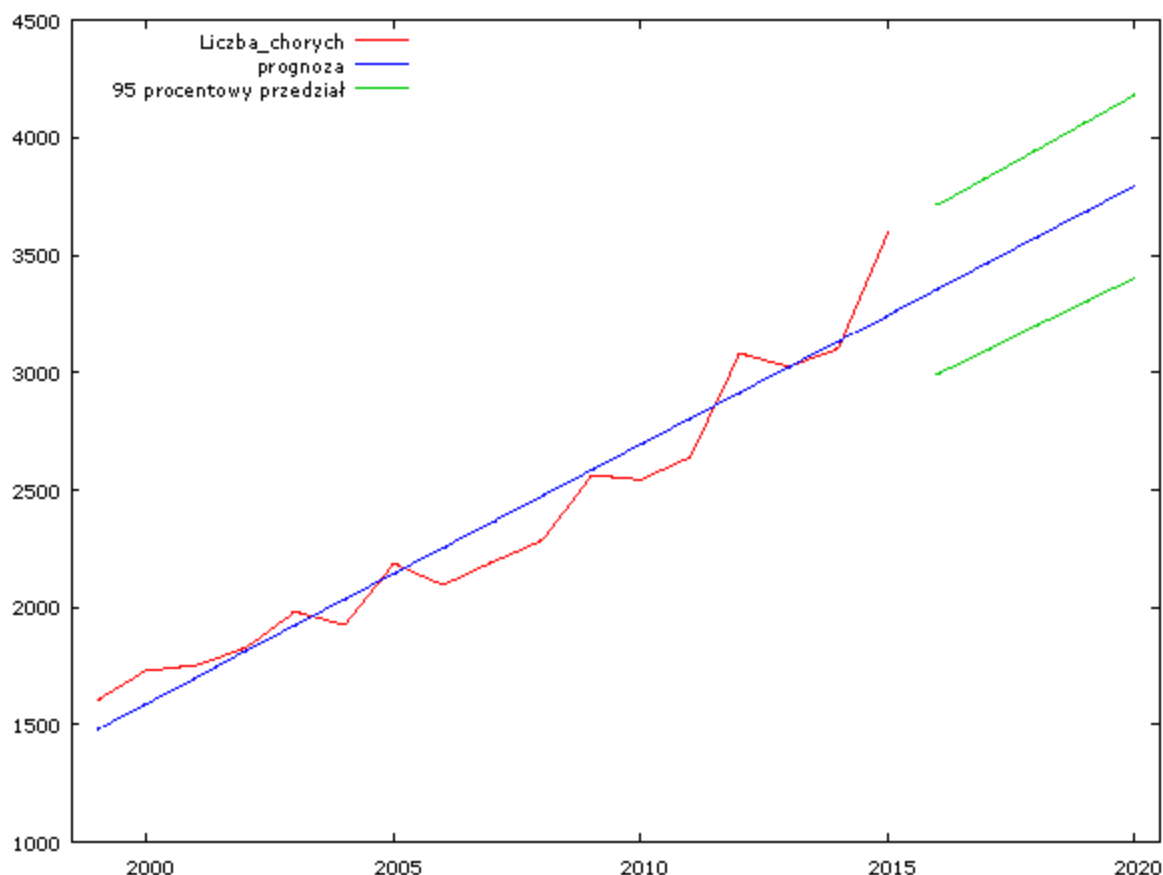
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	1 602	1 480,47		
2000	1 729	1 590,54		
2001	1 753	1 700,60		
2002	1 828	1 810,67		
2003	1 982	1 920,74		
2004	1 926	2 030,80		
2005	2 188	2 140,87		
2006	2 096	2 250,93		
2007	2 194	2 361,00		
2008	2 285	2 471,07		
2009	2 562	2 581,13		
2010	2 544	2 691,20		
2011	2 641	2 801,26		
2012	3 081	2 911,33		
2013	3 027	3 021,40		
2014	3 102	3 131,46		
2015	3 597	3 241,53		
2016		3 351,60	169,865	2989,54 - 3713,65
2017		3 461,66	172,982	3092,96 - 3830,36

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2018		3 571,73	176,363	3195,82 - 3947,64
2019		3 681,79	179,993	3298,15 - 4065,44
2020		3 791,86	183,858	3399,98 - 4183,74

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Ryc. 1. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2019-2020 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2019	3 682	364	4 046
2020	3 792	375	4 167

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (PTOK 2013 czerniak) przyjęto, że zaawansowany czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy może dotyczyć jedynie stadiów III i IV. W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® uwzględniono liczbę nowych zachorowań na czerniaka oraz 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 przypadku czerniaka skóry przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych (Kuciel-Lisieska 2007);
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2013 czerniak, Ługowska 2012);
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2013 czerniak, Ługowska 2012);
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u [REDACTED]

Tab. 8. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.

Rok	Czerniak skóry	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
2019	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2020	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnym przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych (Kuciel-Lisieska 2007);
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 50%, z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (Ługowska 2012, Rogers 1998);
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 20%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (Rogers 1998);
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u [REDACTED]

Tab. 9. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnym.

Rok	Czerniak pozaskórnym	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
2019	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2020	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym) obejmującą wszystkich pacjentów, u których

wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na [REDACTED]

Tab. 10. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak pozaskórny	Łącznie
2019	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2020	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka

Populację wszystkich pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami po całkowitej resekcji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przedstawiono w rozdz. 3.2.2.

3.2.1.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2014 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

Liczba_chorych - liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	19272,9	247,553	77,85	<0,0001	***
index	139,838	24,1587	5,788	<0,0001	***
Średn. aryt. zm. zależnej	20531,41		Odch. stand. zm. zależnej	849,6404	
Suma kwadratów reszt	3571891		Błąd standardowy reszt	487,9817	
Wsp. determ. R-kwadrat	0,690751		Skorygowany R-kwadrat	0,670135	

F(1, 15)	33,50465		Wartość p dla testu F	0,000036
Logarytm wiarygodności	-128,2928		Kryt. inform. Akaike'a	260,5856
Kryt. bayes. Schwarz	262,2520		Kryt. Hannana-Quinna	260,7512
Autokorel.reszt - rho1	0,408893		Stat. Durbina-Watsona	1,136976

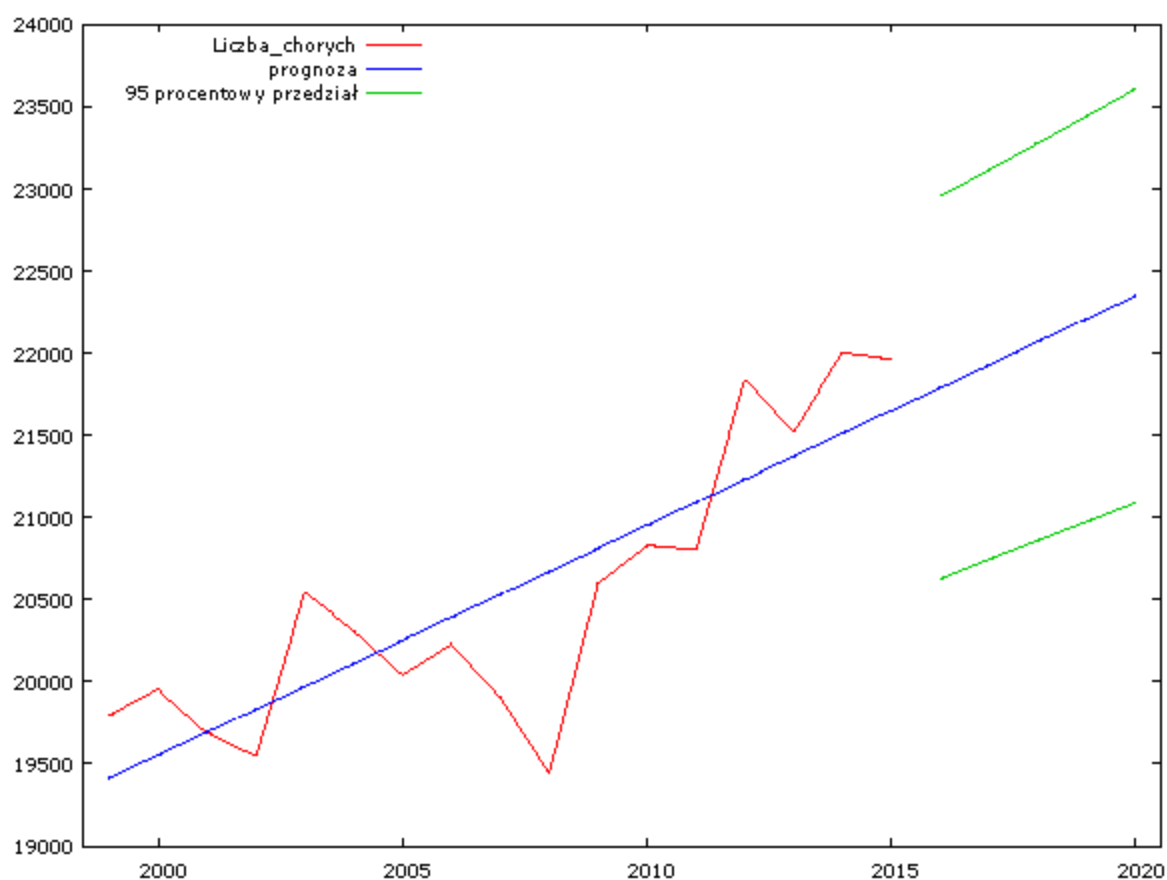
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II, roku analizy oszacowano na odpowiednio 22 209 i 22 349 - patrz poniżej.

Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	19 792	19 412,71		
2000	19 952	19 552,54		
2001	19 692	19 692,38		
2002	19 550	19 832,22		
2003	20 543	19 972,06		
2004	20 314	20 111,90		
2005	20 044	20 251,74		
2006	20 230	20 391,57		
2007	19 909	20 531,41		
2008	19 448	20 671,25		
2009	20 603	20 811,09		
2010	20 830	20 950,93		
2011	20 804	21 090,76		
2012	21 836	21 230,60		
2013	21 523	21 370,44		
2014	22 002	21 510,28		
2015	21 962	21 650,12		
2016		21 789,96	547,182	20623,66 - 22956,25
2017		21 929,79	557,223	20742,10 - 23117,49
2018		22 069,63	568,115	20858,72 - 23280,54
2019		22 209,47	579,809	20973,64 - 23445,30
2020		22 349,31	592,258	21086,94 - 23611,68

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Ryc. 2. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Poniżej przedstawiono odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji uzyskane w ramach konsensu panelu ekspertów klinicznych.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP przyjęto zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”.

Tab. 13. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.

Parametr	2019	2020
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	22 209	22 349
% pacjentów z NDRP	85%*	
[czarna kolumna]		[czarna kolumna]
[czarna kolumna]		[czarna kolumna]
[czarna kolumna]		[czarna kolumna]
[czarna kolumna]	[czarna kolumna]	[czarna kolumna]

* wartości zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”; ** konsensus ekspertów.

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi ok. [REDACTED]

3.2.1.4 Rak nerkowokomórkowy

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2015 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETl wersja 1.10.1 (GRETl), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

Liczba_chorych - liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	3145,07	96,3316	32,65	<0,0001	***
index	109,797	9,40100	11,68	<0,0001	***

Średn. aryt. zm. zależnej	4133,235		Odch. stand. zm. zależnej	584,1358
Suma kwadratów reszt	540878,2		Błąd standardowy reszt	189,8909
Wsp. determ. R-kwadrat	0,900928		Skorygowany R-kwadrat	0,894323
F(1, 15)	136,4048		Wartość p dla testu F	6,25e-09
Logarytm wiarygodności	-112,2477		Kryt. inform. Akaike'a	228,4954
Kryt. bayes. Schwarz	230,1618		Kryt. Hannana-Quinna	228,6611
Autokorel. reszt - rho1	0,509267		Stat. Durbina-Watsona	0,904432

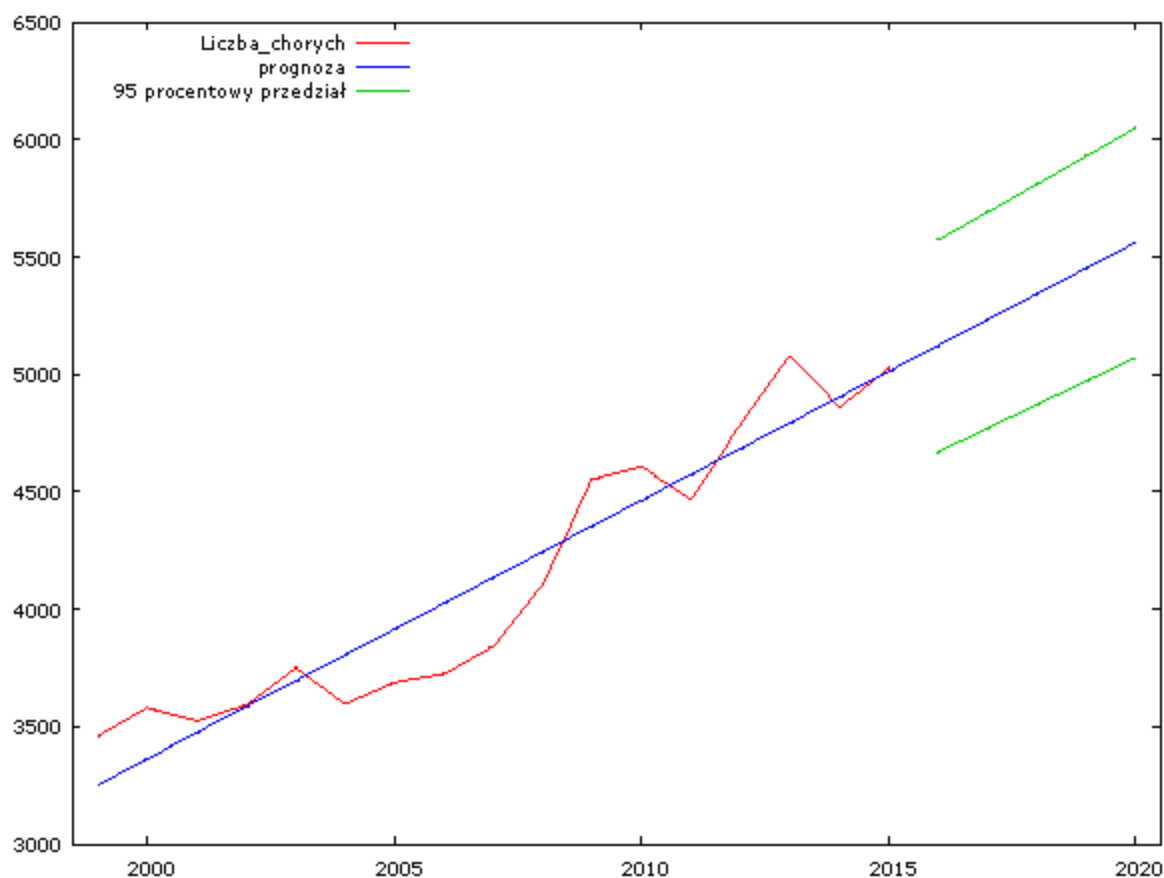
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 451 i 5 561 - patrz poniżej.

Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	3 459	3 254,86		
2000	3 580	3 364,66		
2001	3 526	3 474,46		
2002	3 594	3 584,25		
2003	3 753	3 694,05		
2004	3 600	3 803,85		
2005	3 689	3 913,64		
2006	3 726	4 023,44		
2007	3 844	4 133,24		
2008	4 111	4 243,03		
2009	4 553	4 352,83		
2010	4 607	4 462,62		
2011	4 471	4 572,42		
2012	4 783	4 682,22		
2013	5 078	4 792,01		
2014	4 862	4 901,81		
2015	5 029	5 011,61		
2016		5 121,40	212,928	4 667,56 - 5 575,25
2017		5 231,20	216,835	4 769,03 - 5 693,37
2018		5 341,00	221,073	4 869,79 - 5 812,20
2019		5 450,79	225,624	4 969,89 - 5 931,70
2020		5 560,59	230,468	5 069,36 - 6 051,82

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Zgodnie z danymi KRN ok. 55% chorych z rakiem nerki ma postać zaawansowaną w momencie diagnozy (KRN nowotwory nerki). Założono arbitralnie, że 50% chorych rozpoczyna terapię I linii, po której może nastąpić leczenie niwolumabem.

Tab. 16. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych chorych z rakiem nerki (C64) - KRN	5 451	5 561
% chorych z rakiem zaawansowanym	55%	
% chorych leczonych za pomocą terapii I linii	50%	
% chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem	50%	
Liczba chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem	750	765

Roczna liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **750 i 765 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.2.1.5 Chłoniak Hodgkina

Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina z dostępnych źródeł przedstawiono w poniższej tabeli.

Najniższą liczbę przeszczepów raportowano na podstawie danych NFZ w Analizie weryfikacyjnej dla brentuksymabu (AWA Adcetris 2015). Dodatkowo są to dane bez wskazania na typ przeszczepu (autologiczny, allogeniczny).

Odnosząc te dane do danych bezpośrednio uzyskanych z centrali NFZ, które dotyczą wyłącznie chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (JGP S21), uznano, że dane bezpośrednie są bardziej wiarygodne i zbliżone do tych raportowanych przez Poltransplant (Poltransplant).

Tab. 17. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bezpośrednie)	Dane NFZ z AWA Adcetris 2015*
2017	119	-	-
2016	103	55 (dane niepełne)	-
2015	116	108	43 (dane niepełne)
2014	109	114	77
2013	125	114	79

* bez wskazania na typ przeszczepu (autologiczny, allogeniczny).

Na podstawie danych z Biuletynu Poltransplantu za okres 2013 (Poltransplant) można wnioskować, że u około 16% chorych wykonano w danym roku ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (liczba chorych z 1 zabiegiem 105, łączna liczba przeszczepów 125). Stąd, dane o liczbie zabiegów z pozostałych lat skorygowano, uzyskując liczebności chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku - patrz poniższa tabela.

Tab. 18. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bezpośrednie)
2017	100	-
2016	87	-
2015	97	108
2014	92	114
2013	105	114

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto średnią liczbę chorych ze wszystkich lat z dwóch źródeł danych - 104 chorych.

Tab. 19. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (dane na podstawie konsensu ekspertów).

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych z chłoniakiem Hodgkina (dane NFZ z AWA Adcetris 2015; ICD-10: 81)	ok. 600	
Liczba chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep szpiku	104	

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [redacted]

3.2.1.6 Rak głowy i szyi

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2015 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

Liczba_chorych - liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 20. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	5471,19	128,240	42,66	<0,0001	***
index	71,0833	12,5149	5,680	<0,0001	***

Średn. aryt. zm. zależnej	6110,941		Odch. stand. zm. zależnej	434,4601
Suma kwadratów reszt	958530,1		Błąd standardowy reszt	252,7885
Wsp. determ. R-kwadrat	0,682615		Skorygowany R-kwadrat	0,661456
F(1, 15)	32,26125		Wartość p dla testu F	0,000044
Logarytm wiarygodności	-117,1115		Kryt. inform. Akaike'a	238,2229
Kryt. bayes. Schwarz	239,8894		Kryt. Hannana-Quinna	238,3886
Autokorel. reszt - rho1	0,597370		Stat. Durbina-Watsona	0,750918

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w Polsce w I, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 6 964 i 7 035 - patrz poniżej.

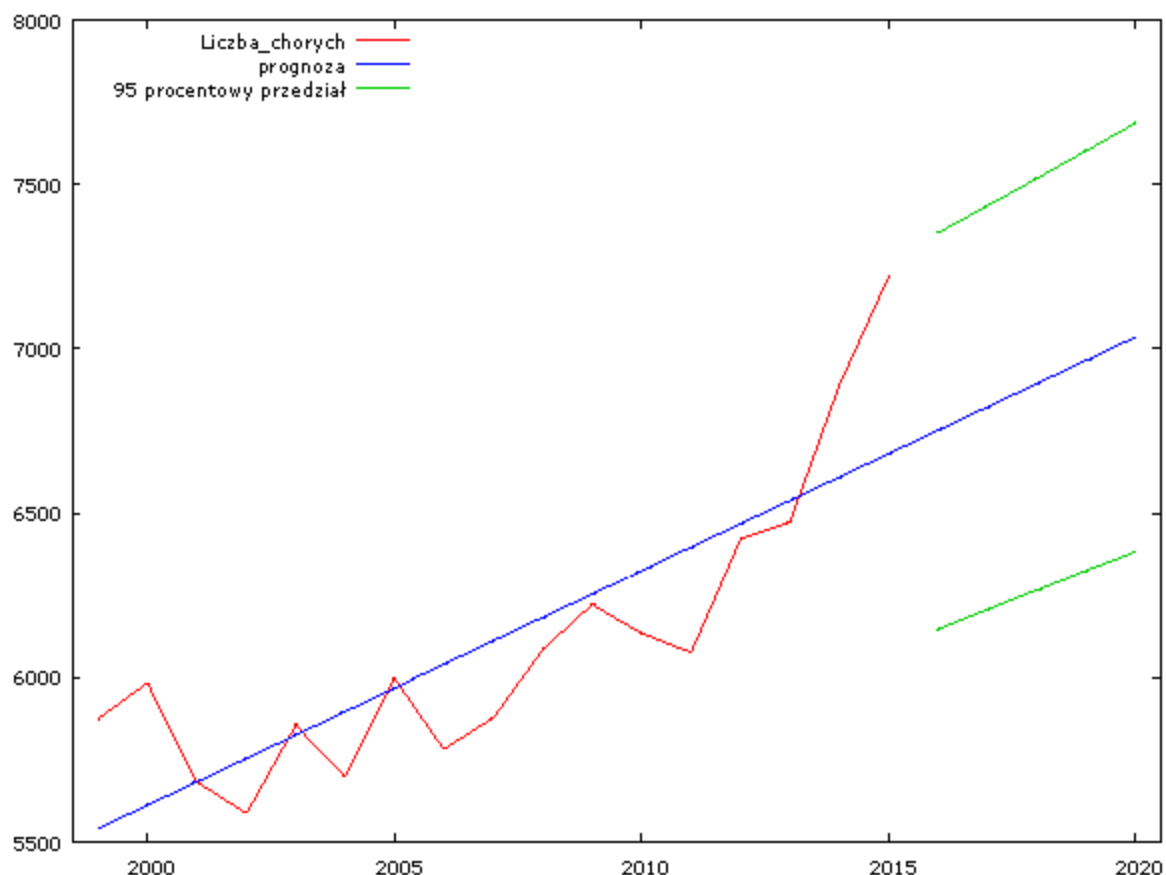
Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	5 873	5 542,27		
2000	5 982	5 613,36		
2001	5 684	5 684,44		
2002	5 589	5 755,52		
2003	5 858	5 826,61		
2004	5 700	5 897,69		
2005	6 000	5 968,77		
2006	5 784	6 039,86		
2007	5 880	6 110,94		
2008	6 088	6 182,02		
2009	6 225	6 253,11		
2010	6 136	6 324,19		
2011	6 078	6 395,27		
2012	6 422	6 466,36		
2013	6 474	6 537,44		
2014	6 891	6 608,52		
2015	7 222	6 679,61		
2016		6 750,69	283,456	6146,52 - 7354,86
2017		6 821,77	288,658	6206,52 - 7437,03

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2018		6 892,86	294,300	6265,57 - 7520,14
2019		6 963,94	300,357	6323,74 - 7604,14
2020		7 035,02	306,806	6381,08 - 7688,97

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Ryc. 4. Liczba chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Raki płaskonabłonkowe stanowią ok. 90% przypadków raka głowy i szyi (KRN nowotwory głowy i szyi, PTOK 2013 nowotwory głowy i szyi).

Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych odsetki dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny przyjęto jak w przypadku raka urotelialnego (patrz rozdz. 3.2.1.7).

Tab. 22. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

	2019	2020
LICZBA chorych z rakiem głowy i szyi	6 964	7 035
Odsetek chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	90%	
LICZBA chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	6 268	6 332

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem głowy i szyi, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED]

3.2.1.7 Rak urotelialny

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem wynosiła 7 miesięcy (Sharma 2017)) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w tym wskazaniu przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (KRN).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowania na raka pęcherza moczowego stanowią 96% zachorowań na wszystkie raki urotelialne. Z tego względu w celu oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu uwzględniono populację chorych z rakiem pęcherza, a następnie zastosowano korektę (+4%) dla pozostałych lokalizacji.

Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić przybliżenie potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zgonów na raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2015 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$Zgony = B_0 + B_1(ROK)$$

Zgony - liczba zgonów rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 23. Oszacowania liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	2324,48	47,3872	49,05	<0,0001	***
index	72,2279	4,62451	15,62	<0,0001	***

Średn.aryt.zm.zależnej	2974,529		Odch.stand.zm.zależnej	375,7799
Suma kwadratów reszt	130883,0		Błąd standardowy reszt	93,41058
Wsp. determ. R-kwadrat	0,942071		Skorygowany R-kwadrat	0,938209
F(1, 15)	243,9375		Wartość p dla testu F	1,10e-10
Logarytm wiarygodności	-100,1871		Kryt. inform. Akaike'a	204,3743
Kryt. bayes. Schwarz	206,0407		Kryt. Hannana-Quinna	204,5399
Autokorel.reszt - rho1	-0,112376		Stat. Durbina-Watsona	1,578192

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w Polsce w I, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 841 i 3 913 - patrz poniżej.

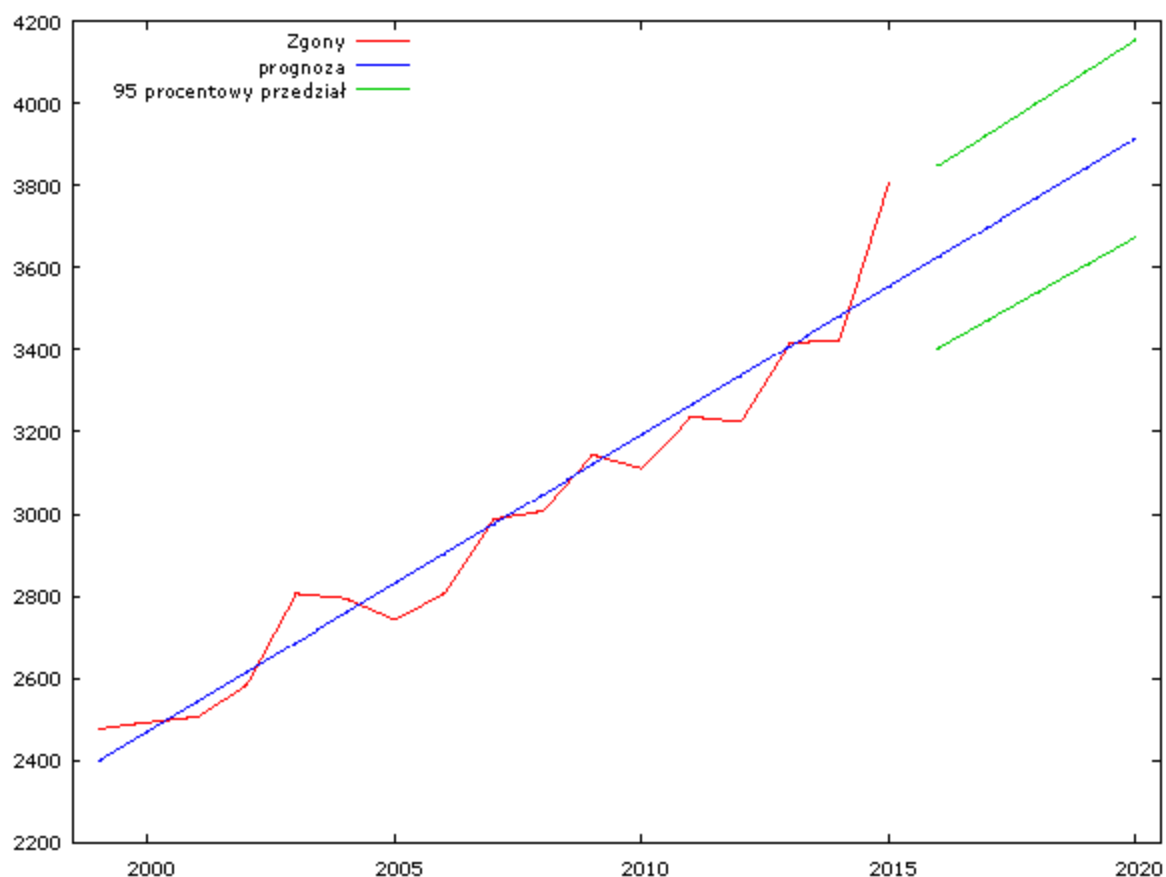
Tab. 24. Oszacowania liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	2 477	2 396,71		
2000	2 493	2 468,93		
2001	2 506	2 541,16		
2002	2 584	2 613,39		
2003	2 806	2 685,62		
2004	2 795	2 757,85		
2005	2 744	2 830,07		
2006	2 806	2 902,30		
2007	2 988	2 974,53		
2008	3 007	3 046,76		
2009	3 145	3 118,99		
2010	3 111	3 191,21		

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2011	3 237	3 263,44		
2012	3 224	3 335,67		
2013	3 416	3 407,90		
2014	3 423	3 480,12		
2015	3 805	3 552,35		
2016		3 624,58	104,743	3401,33 - 3847,84
2017		3 696,81	106,665	3469,46 - 3924,16
2018		3 769,04	108,750	3537,24 - 4000,83
2019		3 841,26	110,988	3604,70 - 4077,83
2020		3 913,49	113,371	3671,85 - 4155,14

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem urotelialnym przyjęto zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny”.

Poniżej przedstawiono odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji uzyskane w ramach konsensu panelu ekspertów klinicznych.

Tab. 25. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.

	2019	2020
Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego	3 841	3 913
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Po uwzględnieniu zaproponowanej korekty na inne lokalizacje raka urotelialnego hipotetyczną maksymalną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na [redacted] (patrz poniższa tabela).

Tab. 26. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, kwalifikujący się do leczenia niwolumabem.

	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.1.8 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie z populacją docelową, wskazaną we wniosku - patrz rozdz. 3.2.2).

Tab. 27. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok
Zaawansowany czerniak	[redacted]	[redacted]

Parametr	I rok	II rok
Leczenie uzupełniające czerniaka (patrz rozdz. 3.2.2)	■	■
NDRP	■	■
Rak nerki	750	765
Chłoniak Hodgkina	■	■
Rak głowy i szyi	■	■
Rak urotelialny	■	■
Łącznie	■	■

3.2.2 Populacja docelowa

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), co jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym niwolumabu (NIVO ChPL).

Ze względu na wnioskowane wskazanie (leczenie uzupełniające czerniaka) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę nowych przypadków czerniaka na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

Liczba_chorych - liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	1370,40	76,8493	17,83	<0,0001	***
index	110,066	7,49972	14,68	<0,0001	***
Średn.aryt.zm.zależnej	2361,000		Odch.stand.zm.zależnej	574,8351	
Suma kwadratów reszt	344224,2		Błąd standardowy reszt	151,4869	

Wsp. determ. R-kwadrat	0,934892		Skorygowany R-kwadrat	0,930551
F(1, 15)	215,3861		Wartość p dla testu F	2,64e-10
Logarytm wiarygodności	-108,4066		Kryt. inform. Akaike'a	220,8131
Kryt. bayes. Schwarz	222,4795		Kryt. Hannana-Quinna	220,9788
Autokorel.reszt - rho1	0,263576		Stat. Durbina-Watsona	1,256367

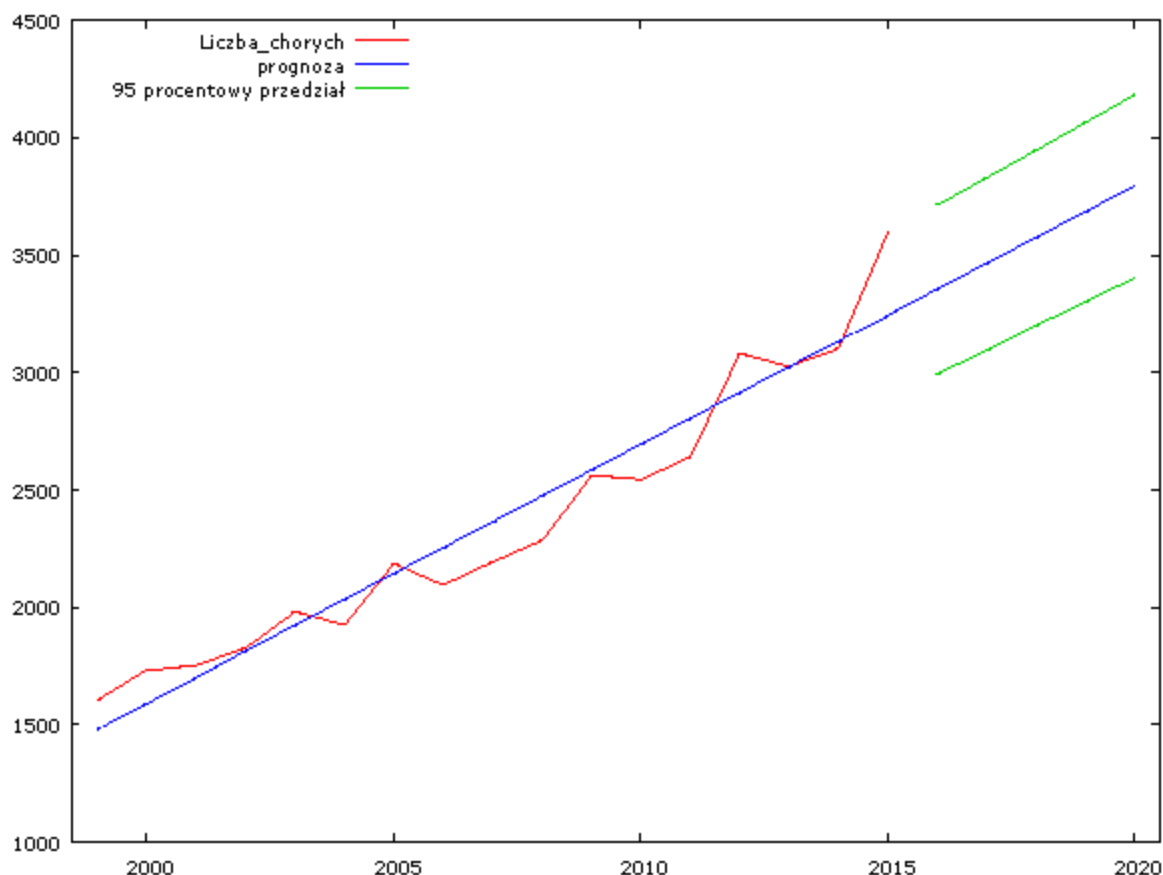
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 682 i 3 792 - patrz poniżej. Ponadto, liczby te mają odzwierciedlenie w ankietach przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu czerniaka.

Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	1 602	1 480,47		
2000	1 729	1 590,54		
2001	1 753	1 700,60		
2002	1 828	1 810,67		
2003	1 982	1 920,74		
2004	1 926	2 030,80		
2005	2 188	2 140,87		
2006	2 096	2 250,93		
2007	2 194	2 361,00		
2008	2 285	2 471,07		
2009	2 562	2 581,13		
2010	2 544	2 691,20		
2011	2 641	2 801,26		
2012	3 081	2 911,33		
2013	3 027	3 021,40		
2014	3 102	3 131,46		
2015	3 597	3 241,53		
2016		3 351,60	169,865	2989,54 - 3713,65
2017		3 461,66	172,982	3092,96 - 3830,36
2018		3 571,73	176,363	3195,82 - 3947,64
2019		3 681,79	179,993	3298,15 - 4065,44
2020		3 791,86	183,858	3399,98 - 4183,74

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Ryc. 6. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2019-2020 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

Tab. 30. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2019	3 682	364	4 046
2020	3 792	375	4 167

W analizie potencjału rynku oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem (treść ankiety - patrz Analiza ekonomiczna)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 31. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku na podstawie ankiet wypełnionych przez 5 ekspertów klinicznych.

	2019	2020
Liczba chorych z czerniakiem	4 046	4 167
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

[Redacted text]

3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego w następujących programach lekowych:

- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),
- leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),

- leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43),
- leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych leczonych niwolumabem w I półroczu roku 2018 w ramach powyższych programów lekowych zgodnie z najnowszymi danymi NFZ (okresowe sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2018 r.; Uchwała Rady NFZ Nr 21/2018/III).

Tab. 32. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych w I półroczu 2018 roku na podstawie danych NFZ (Uchwała Rady NFZ Nr 21/2018/III).

Program lekowy	Liczba pacjentów
leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)	83
leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)	22
leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43)	348
leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)	bd*
SUMA	453

* brak danych na temat liczby pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programu lekowego „leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”.

3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Potencjał rynku został oszacowany na podstawie opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu czerniaka i wynosi [REDAKTOWANE] - patrz rozdz. 3.2.2.

Przejmowanie rynku przez niwolumab również oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 33. Opinie poszczególnych ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach.

	I rok	II rok
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

	I rok	II rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■

W analizie podstawowej przejmowanie rynku przez niwolumab przyjęto na poziomie ■ w pierwszym roku i ■ w drugim roku analizy. W scenariuszu minimalnym przyjęto odpowiednio ■ i ■ (wartości minimalne wskazane przez ekspertów), natomiast w scenariuszu maksymalnym - ■ i ■ (wartości maksymalne wskazane przez ekspertów).

Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono poniżej.

Tab. 34. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I rok	II rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ■

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy - patrz tabela i wykres poniżej.

Tab. 35. Stopniowe wchodzenie pacjentów do programu lekowego w danym roku analizy - analiza podstawowa.

Rok analizy	Cykl leczenia	Pacjenci rozpoczynający leczenie*	Pacjenci kontynuujący leczenie z poprzednich cykli*	Całkowita liczba pacjentów włączonych do programu
I rok	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

Rok analizy	Cykl leczenia	Pacjenci rozpoczynający leczenie*	Pacjenci kontynuujący leczenie z poprzednich cykli*	Całkowita liczba pacjentów włączonych do programu
	■	■	■	■
	■	■	■	■
II rok	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

■

■

■

3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Tab. 36. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik
	I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	■	■	Rozdz. 3.2.1
- zaawansowany czerniak	■	■	
- leczenie uzupełniające czerniaka	■	■	
- niedrobnokomórkowy rak płuca	■	■	
- rak nerkowokomórkowy	750	765	
- klasyczny chłoniak Hodgkina	■	■	
- płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	■	■	
- rak urotelialny	■	■	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	Rozdz. 3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	453		Rozdz. 3.2.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa	■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny	■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny	■	■	Rozdz. 3.2.4

3.3 Perspektywa

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakres. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany znikomy wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny), nie przeprowadzono dodatkowej analizy dopłat pacjentów do niwolumabu.

3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą 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 (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2019.

3.5 Scenariusze

3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji w Polsce zdefiniowano jako stosowanie obserwacji (brak aktywnego leczenia).

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej

technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania nivolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

3.6 Parametry

W analizie wykorzystano model globalny wykonany przez firmę Parexel, który został zaadaptowany do warunków polskich. Model jest skorszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi (Analiza ekonomiczna).

Główne źródła danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii stanowią wyniki badań: CheckMate 238 (minimalny okres obserwacji 24 miesiące, wyniki z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r.), w którym oceniano stosowanie nivolumabu w porównaniu z ipilimumabem, oraz CA184-029, w którym oceniano stosowanie ipilimumabu w porównaniu z placebo.

Model ekonomiczny uwzględniał 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon. Dane z badań CheckMate 238 i CA184-029 połączono w celu uzyskania porównania pośredniego pomiędzy nivolumabem z badania CheckMate 238 i placebo z badania CA184-029.

Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego. Mając na uwadze wczesny charakter leczenia i konieczność modelowania, a także z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 238, autorzy pierwotnego modelu testowali różne typy modeli. W niniejszej analizie w wariacie podstawowym uwzględniono model Markowa 2a, który jest najbardziej konserwatywnym podejściem analitycznym i który został przyjęty przez NICE w toku prac weryfikacyjnych. Jest to podejście niezależne od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki modelu pola pod krzywą, uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu (model pierwotnie złożony do NICE (NICE 2018) i zmodyfikowany w toku prac) (Analiza ekonomiczna).

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie nivolumabem będzie prowadzone przez 12 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby. Ze względu na brak

danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (Analiza ekonomiczna).

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna).

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyktowane.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 28 dni.

3.6.1 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238, a więc:

- zmęczenie
- biegunka
- wysypka
- podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej
- podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej
- zapalenie przysadki.

Częstości występowania tych zdarzeń w grupie ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 przyjęto na równe częstościom obserwowanym dla niwolumabu, co jest założeniem konserwatywnym analizy.

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu (na podstawie wyników badań CA184-029 i CheckMate 238) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 37. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Badanie	CA184-029		CheckMate 238	
	Placebo, N=474	Ipilimumab, N=471	Niwolumab, N=452	Ipilimumab, N=453
Zmęczenie	7 (1,5)	10 (2,1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Biegunka	9 (1,9)	46 (9,8)	7 (1,5)	7 (1,5)
Wysypka	0 (0,0)	6 (1,3)	5 (1,1)	5 (1,1)
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	0 (0,0)	25 (5,3)	5 (1,1)	5 (1,1)
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	0 (0,0)	20 (4,2)	2 (0,4)	2 (0,4)
Zapalenie przysadki	0 (0,0)	25 (5,3)	2 (0,4)	2 (0,4)

3.6.2 Dane kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu. Istotne z punktu widzenia analizy informacje zebrano przy pomocy wcześniej przygotowanej ankiety (patrz Analiza ekonomiczna).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - niwolumabu - [REDACTED]
 - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2018 r. (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ brano pod uwagę cenę z Obwieszczenia) (Komunikaty DGL) oraz Obwieszczenia MZ (dopłata pacjenta);
- koszty procedur medycznych:
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Nr 64/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. oraz Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r.;
 - leczenie szpitalne oraz świadczenia wysokospecjalistyczne - Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. oraz Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r.;
 - programy lekowe - Zarządzenie Nr 98/2018/DGL DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r.;
 - hospitalizacje - statystyka JGP 2016 r.

W przypadku nowych wycen obowiązujących od 1 października 2017 r. wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

3.6.2.1 Koszty analizowanych leków

Tab. 38. Koszty zakupu leków, PLN/mg.

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Niwolumab w ramach istniejącego programu lekowego	40,25	40,25
Ipilimumab	136,16	136,16
Pembrolizumab	32,01	32,01
Wemurafenib	0,17	0,17
Kobimetynib	6,47	6,47
Dabrafenib	1,40	1,40
Trametinib	52,42	52,42
Dakarbazyna	0,11	0,11
Paklitaksel	0,27	0,27
Karboplatyna	0,18	0,18
Interferon*	11,38	11,38

* PLN/mln j.m

Odsetki chorych stosujących poszczególne kolejne terapie w przypadku wznowy miejscowej/węzłowej lub w przypadku wznowy odległej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Obecnie, w ramach dostępnego programu lekowego leczenia czerniaka niwolumabem i pembrolizumabem, nie ma możliwości stosowania tych leków po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Procedowana jest zmiana obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia czerniaka, dzięki której możliwe byłoby stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (niwolumabu lub pembrolizumabu) po leczeniu uzupełniającym. W analizie podstawowej uwzględniono sytuację obecną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany obowiązującego programu lekowego na wyniki analizy.

Długość leczenia określono na podstawie badań klinicznych dla poszczególnych terapii.

Długość leczenia określono na podstawie literatury (badań klinicznych; patrz poniższe tabele). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono długość leczenia na podstawie badania CheckMate 238.

Tab. 42. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa miejscowa/węzłowa.

	Liczba dni terapii na podstawie badania CheckMate 238	Liczba dni terapii na podstawie literatury	Literatura
Dakarbazyne	■	78	Kim 2009
Interferon - dawka początkowa	■	19	Kirkwood 1996
Interferon - dawka podtrzymująca	■	6	Kirkwood 1996
Paklitaksel		56	Jak dla wznowy odległej
Ipilimumab	■	58	CheckMate 238
Dabrafenib	■	228	Long 2017
Trametinib	■	233	Long 2017
Pembrolizumab	■	275	Jak dla NIVO
Niwolumab	■	275	CheckMate 238
Wemurafenib	■	280	Jak dla wznowy odległej
Kobimetynib	■	274	Jak dla wznowy odległej
Leczenie paliatywne	■	78	Jak dla dakarbazyne

Tab. 43. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa odległa.

	Liczba dni terapii na podstawie badania CheckMate 238	Liczba dni terapii na podstawie literatury	Literatura
Dakarbazyne	■	97	Badanie CA184-024
Interferon	■	48	Atkins 1999
Paklitaksel	■	56	Walker 2005
Paklitaksel + karboplatyna	■	56	Jak dla paklitakselu
Ipilimumab	■	■	Model globalny BMS
Dabrafenib + trametinib	■	304	COMBI-v
Pembrolizumab	■	168	Schachter 2017
Niwolumab	■	■	Model globalny BMS
Wemurafenib	■	280	Ascierto 2016
Kobimetynib	■	274	Ascierto 2016
Leczenie paliatywne	■	97	Jak dla dakarbazyne

3.6.2.2 Koszty podania analizowanych leków

Sposób podania analizowanych leków przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 44. Sposób podania analizowanych leków.

Dostępność leku	Sposób podania	% chorych
Program lekowy	Wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu	50%
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	50%
Chemioterapia	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część	100%

Koszt podania leków dostępnych w ramach programów lekowych oszacowano na 297,44 PLN/podanie, natomiast koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii - na 378,56 PLN/podanie. Koszty podania leków są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 45. Koszty podania leków, PLN/podanie.

Dostępność leku	Koszt, PLN/podanie
Program lekowy	297,44
Chemioterapia	378,56

3.6.2.3 Koszty monitorowania leczenia - programy lekowe i chemioterapia

Koszt diagnostyki w ramach programów lekowych przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 46. Koszty diagnostyki w ramach programów lekowych, PLN/rok.

Program lekowy	Koszt, PLN/rok
Niwolumab	3 656,96
Ipilimumab	1 337,00
Pembrolizumab	3 656,96
Wemurafenib + kobimetynib	4 337,00
Dabrafenib + trametinib	5 757,00

Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii przyjęto na poziomie 270,40 PLN/miesiąc.

Koszty monitorowania leczenia dostępnego w ramach programów są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

3.6.2.4 Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii

Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 47. Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, PLN.

Terapia	Koszt, PLN
Chirurgia	■
Radioterapia	■

Odsetki chorych stosujących poszczególne kolejne terapie w przypadku wznowy miejscowej/węzłowej lub w przypadku wznowy odległej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

3.6.2.5 Koszty monitorowania choroby

Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach w przypadku braku nawrotu oraz w przypadku jego wystąpienia przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty monitorowania choroby są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 51. Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach, PLN/cykl.

	Rok 1	Rok 2	Lata 3-5	Lata 5+
Brak nawrotu	■	■	■	■
Wznowa miejscowa/węzłowa (nieresekcyjna)	■	■	■	■
Wznowa miejscowa/węzłowa (resekcyjna)	■	■	■	■

Wznowa odległa	██████	██████	██████	██████
----------------	--------	--------	--------	--------

3.6.2.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 takich jak: zmęczenie, biegunka, wysypka, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej i podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej przyjęto na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w czerniaku (AE Yervoy 2012, AE Zelboraf 2012, AE Keytruda 2015, AE Cotellic 2016, AE OpdivoYervoy 2018). Koszt zapalenia przysadki stopnia ≥ 3 przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

W poniższej tabeli zestawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Tab. 52. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie.

Zdarzenie stopnia ≥ 3	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjent
Zmęczenie	81,50	90,15
Biegunka	861,78	889,09
Wysypka	42,13	42,13
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	1 676,50	1 676,50
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	1 676,50	1 676,50
Zapalenie przysadki	██████	██████

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- obecny program lekowy,
- modelowanie PRS,
- długość leczenia w ramach kolejnych linii,

██████

Nie analizowano wpływu zmiany pozostałych parametrów uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości analizy ekonomicznej (Analiza ekonomiczna) z uwagi na niewielki wpływ pozostałych przyjętych założeń dotyczących modelowania, w tym długoterminowych rozkładów przeżycia, na wyniki analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości.

Tab. 53. Opis scenariuszy analizy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
1	perspektywa	NFZ	Wytyczne AOTMiT	wspólna (NFZ i chorego)	Wytyczne AOTMiT
2	Obecny program lekowy	Brak zmian w obowiązującym programie lekowym	Sytuacja obecna	Zmiany w obowiązującym programie lekowym	Opinia Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT
3	Modelowanie PRS	Model Markowa opcja 2a	Założenie konserwatywne	Model pola pod krzywą	Analiza złożona do NICE (NICE 2018)
4	Długość leczenia w ramach kolejnych terapii	Literatura	Na podstawie badań klinicznych dla poszczególnych terapii	Badanie CheckMate 238	Dane alternatywne
5					

3.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, w celu sprawdzenia, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3.10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania

świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Po uwzględnieniu ekstrapolacji liniowej danych KRN (KRN) dotyczących liczby nowych przypadków czerniaka oraz opinii ekspertów, liczebność docelowej populacji chorych z postacią operacyjną czerniaka z przerzutami, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia uzupełniającego niwolumabem, w 2018 r. oszacowano na [REDACTED]

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmujące koszty leków, podania, diagnostyki w programach lekowych/okresowej oceny skuteczności chemioterapii, koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, koszty monitorowania choroby związane z rutynową opieką oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na [REDACTED]

Niwolumab aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 54. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

	Populacja	Koszty, PLN
Aktualna praktyka kliniczna	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab	0	0
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.1 Scenariusz minimalny i maksymalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.2 Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



4.2 Analiza [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1 Scenariusz minimalny i maksymalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2 Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

5 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego

[REDAKTURA]

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

6 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest udostępnienie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Nie zidentyfikowano dziedzin życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia niwolumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Opdivo).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, która uzyskał siedmiokrotnie status terapii przełomowej, przyznany przez FDA, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi; FDA breakthrough therapy). Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z czerniakiem skóry po całkowitej resekcji, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Opdivo).

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji niwolumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytocznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab poprzez utworzenie nowego programu lekowego. Podobnie jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem niwolumabu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich, jednak ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniach CheckMate 238 i CA184-029 wynosiła 53 lata) oraz specyfikę schorzenia, spodziewany jest dodatkowy pozytywny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Treść nowego programu lekowego nie nakłada na personel i środki specyficznych (niestandardowych) wymogów i można zakładać, że wpływ realizacji nowego programu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; analiza podstawowa) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości).

Ze względu na wnioskowane wskazanie (leczenie uzupełniające czerniaka) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę nowych przypadków czerniaka na podstawie danych KRN (KRN).

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu, terapię stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, przejmowanie rynku przez niwolumab oraz zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem.

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Scenariusz istniejący leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji w Polsce zdefiniowano jako stosowanie obserwacji (brak aktywnego leczenia). W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy.

W analizie wykorzystano model globalny wykonany przez firmę Parexel, który został zaadaptowany do warunków polskich. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi. Model ekonomiczny uwzględnił 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon.

Główne źródła danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii w modelu stanowią wyniki badań: CheckMate 238 (minimalny okres obserwacji 24 miesiące, wyniki z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r.), w którym oceniano stosowanie niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem, oraz CA184-029, w którym oceniano stosowanie ipilimumabu w porównaniu z placebo.

Z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 238, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szasowania przeżycia po nawrocie, w tym zarówno po uwzględnieniu korelacji OS/RFS, jak i bez uwzględnienia. W wariancie podstawowym analizy przyjęto konserwatywnie model Markowa 2a (Analiza ekonomiczna). Jest to podejście nieuzależnione od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla

praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono model pola pod krzywą, co jest zgodne z analizą złożoną do NICE (NICE 2018) i uzasadnione wykazaną silną korelacją OS/RFS (Suciu 2018).

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone przez 12 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (Analiza ekonomiczna)

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyskontowane.

Mając na uwadze założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając, że będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak zmiany w obecnym programie lekowym, modelowanie przeżycia po nawrocie choroby oraz wysokość rabatu udzielonego przez Wnioskodawcę, testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich, jednak ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniach CheckMate 238 i CA184-029 wynosiła 53 lata) oraz specyfikę schorzenia, spodziewany jest dodatkowy pozytywny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu docelowej populacji chorych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Należy podkreślić, iż obecnie, zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie jest jedynie interferon alfa-2b oraz terapia dabrafenibem i trametynibem (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar). W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b, jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest stosowana z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii (EDF/EADO/EORTC 2016). **W związku z czym proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z czerniakiem, którzy mają obecnie ograniczony dostęp do opcji leczenia.**

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immunoonkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rakowaniu w onkologii (Lugowska 2018, Nobel 2018). **W związku z tym niwolumab, jako nowa, obiecująca opcja terapeutyczna, uzyskał siedmiokrotnie status leku przełomowego, przyznany przez FDA, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi; FDA breakthrough therapy). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.**

9 Posumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w perspektywie 2 kolejnych lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted] Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z czerniakiem, którzy mają obecnie ograniczony dostęp do opcji leczenia.

10 Aneks

10.1 Aspekty etyczne

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

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

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji. Dostępne są inne technologie alternatywne o niższej skuteczności i wysokiej toksyczności.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej terapii, która uzyskała siedmiokrotnie status terapii przełomowej, przyznany przez FDA, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi).

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wymaga utworzenia nowego programu lekowego.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

10.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 67. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.10	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.1.1, 4.2.1	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.2.2, 3.2.4, 3.5.1, 3.5.1, 4	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-	2	

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?		
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.2, 3.2.4, 3.5	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	15
Ryc. 2. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	19
Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	22
Ryc. 4. Liczba chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	26
Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	29
Ryc. 6. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	33

.....	34
.....	37
.....	53
.....	54
.....	55
.....	57
.....	59
.....	61
.....	63
.....	66
.....	67
.....	68
.....	70
.....	72
.....	74
.....	75

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.....	8
.....	9
.....	10
.....	10
Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015. ...	14
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	14
Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.	15
Tab. 8. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.	16
Tab. 9. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice.	16
Tab. 10. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	17
Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.....	17
Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.....	18
Tab. 13. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.	19
Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.	20
Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.....	21
Tab. 16. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.	22
Tab. 17. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.	23
Tab. 18. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.	23
Tab. 19. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (dane na podstawie konsensu ekspertów).	24
Tab. 20. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.....	25

Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.	25
Tab. 22. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	27
Tab. 23. Oszacowania liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.	28
Tab. 24. Oszacowania liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.	28
Tab. 25. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.	30
Tab. 26. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, kwalifikujący się do leczenia niwolumabem.	30
Tab. 27. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	30
Tab. 28. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015. ...	31
Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	32
Tab. 30. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.	33
Tab. 31. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku na podstawie ankiet wypełnionych przez 5 ekspertów klinicznych.	34
Tab. 32. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych w I półroczu 2018 roku na podstawie danych NFZ (Uchwała Rady NFZ Nr 21/2018/III).	35
Tab. 33. Opinie poszczególnych ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach.	35
Tab. 34. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. ...	36
Tab. 35. Stopniowe wchodzenie pacjentów do programu lekowego w danym roku analizy - analiza podstawowa.	36
Tab. 36. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	38
Tab. 37. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	41
Tab. 38. Koszty zakupu leków, PLN/mg.	43
.....	43
.....	44
.....	44
Tab. 42. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa miejscowa/węzłowa.	45
Tab. 43. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa odległa.	45

Tab. 44. Sposób podania analizowanych leków.	46
Tab. 45. Koszty podania leków, PLN/podanie.....	46
Tab. 46. Koszty diagnostyki w ramach programów lekowych, PLN/rok.	46
Tab. 47. Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, PLN.	47
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47
[REDACTED] ..	47
Tab. 51. Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach, PLN/cykl.	47
Tab. 52. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie.....	48
Tab. 53. Opis scenariuszy analizy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	49
Tab. 54. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
[REDACTED]	56
[REDACTED]	58
[REDACTED]	60
[REDACTED]	62
[REDACTED]	63
[REDACTED]	65
[REDACTED]	69
[REDACTED]	71
[REDACTED]	73
[REDACTED]	75
Tab. 67. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	87

Bibliografia

- AE Cotellic 2016** Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AW/181_AW_OT_4351_27_Cotellic_AE_1_1_14_10_216.pdf [dostęp 05.11.2018 r.]
- AE Keytruda 2015** Pembrolizumab w terapii zaawansowanego czerniaka. Analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AW/148_AW_OT_4351_53_Keytruda_czerniak_AE_2015.12.30.pdf [dostęp 05.11.2018 r.]
- AE Opdivo Yervoy 2018** Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_43_31_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf [dostęp 05.11.2018 r.]
- AE Yervoy 2012** Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AW/054_AW_3_OT-4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf [dostęp 05.11.2018 r.]
- AE Zelboraf 2012** Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/AW/083_AW_3_OT_Zelboraf_czerniak_CEA.pdf [dostęp 05.11.2018 r.]
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- Ascierto 2016** Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1248-60.
- Atkins 1999** Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7):2105-16.
- AWA Adcetris 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Whiosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16.10.2015 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adcetris_16.10.2015.pdf [dostęp 05.11.2018 r.]
- CA184-029** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-

- risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):522-30.
- CheckMate 238** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MRI, Maio M, Atkinson V1, Queirolo P1, Gonzalez R1, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.
- COMBI-v** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9.
- EDF/EADO/EORTC 2016** Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32. doi: 10.1093/annonc/mdv297.
- EMA Tafinlar** European Medicines Agency. Tafinlar®. Procedural steps taken and scientific information after the authorization; https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/tafinlar-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 25.10.2018 r.]
- FDA Breakthrough Therapy** U.S. Food and Drug Administration. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals, <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM481542.pdf> [dostęp: 30.10.2018 r.]
- Kim 2009** Kim KB, Legha SS, Gonzalez R, Anderson CM, Johnson MM, Liu P, Papadopoulos NE, Eton O, Plager C, Buzaid AC, Prieto VG, Hwu WJ, Frost AM, Alvarado G, Hwu P, Ross M, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Benjamin RS, Bedikian AY. A randomized phase III trial of biochemotherapy versus interferon-alpha-2b for adjuvant therapy in patients at high risk for melanoma recurrence. *Melanoma Res*. 2009 Feb;19(1):42-9.
- Kirkwood 1996** Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):7-17.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp: 06.11.2018 r.
- KRN nowotwory głowy i szyi** Krajowy Rejestr Nowotworów. Głowa i szyja. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/> [dostęp 05.11.2018 r.]
- KRN nowotwory nerki** Krajowy Rejestr Nowotworów. Nerka. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> [dostęp 05.11.2018 r.]
- Kuciel-Lisieska 2007** 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;61(4):344-348.
Long 2017	Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 9;377(19):1813-1823.
Lugowska 2018	Lugowska I, Tetrycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma, <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2018; 22 (1A): 61-67.
Lugowska 2012	Lugowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Int J Health Policy Manag</i> 2012;2:41-47.
Michalska - Jakubus 2006	Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. <i>Borgis - Medycyna Rodzinna</i> 2006;2:45-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html , dostęp: 25.10.2018 r.
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316], https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10286/documents/committee-papers [dostęp: 29.10.2018 r.]
NIVO ChPL	European Medicines Agency. Opdivo. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf , dostęp: 26.10.2018 r.
Nobel 2018	The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine, https://www.nobelprize.org/uploads/2018/10/press-medicine2018.pdf [dostęp: 30.10.2018 r.]
Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r , dostęp: 06.11.2018 r. [dostęp 06.11.2018 r.]
Poltransplant	Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf [dostęp 06.11.2018 r.]
PTOK 2013 czerniak	Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf [dostęp 06.11.2018 r.]
PTOK 2013 nowotwory głowy i szyi	Kawecki A, Nawrocki S (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi.pdf [dostęp 06.11.2018 r.]
Rogers 1998	Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. <i>Medycyna Praktyczna</i> 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AFOFD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp 05.11.2018 r.]
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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

- Rutkowski 2017** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 241-258. DOI: 10.5603/OCP.2017.0038.
- Schachter 2017** Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.
- Sharma 2017** Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Ohshima C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.
- Suciu 2018** Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen TT, Wheatley K, Ives N, de Schaetzen G, Efendi A, Buyse M. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx133.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- Walker 2005** Walker L, Schalch H, King DM, Dietrich L, Eastman M, Kwak M, Kim K, Albertini MR. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*. 2005 Oct;15(5):453-9.