

Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®]) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji

Analiza wpływu na budżet

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] – koncepcja analizy, zbieranie danych wejściowych do analizy, opracowanie kalkulatora, analiza danych, raport końcowy, formułowanie wniosków

[REDACTED] – koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych do analizy

[REDACTED] – koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] – kontrola wszystkich etapów

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.com

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	11
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	14
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	15
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	15
2.2 Opis modelu	16
2.3 Horyzont czasowy analizy	17
2.4 Perspektywa analizy	17
2.5 Analizowane koszty	17
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	17
2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku..	17
2.5.1.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS).....	18
2.5.1.3 Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	18
2.5.1.3.1 Dawkowanie i czas trwania leczenia	19
2.5.1.3.2 Współczynnik intensywności dawki.....	20
2.5.2 Koszty w programie lekowym	20
2.5.2.1 Koszty monitorowania w programie lekowym	20
2.5.3 Koszty poza programem lekowym	25
2.5.3.1 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	25
2.5.4 Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej (obserwacja).....	25
2.5.5 Koszty leczenia nawrotów	27
2.6 Scenariusze analizy	29
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	29
2.6.2 Scenariusze nowe.....	29
2.7 Analiza wrażliwości	31
2.8 Podsumowanie tabelaryczne założeń	31
3 Wyniki	33
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	33
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	33

3.3	Wariant minimalny	40
3.4	Wariant maksymalny	47
3.5	Analiza wrażliwości	54
4	Ograniczenia i dyskusja	57
5	Aspekty etyczne , społeczne , prawne , wpływ na organizację udzielania świadczeń	59
6	Wnioski.....	61
7	Aneks	62
7.1	Proponowana treść programu lekowego.....	62
7.2	Populacja - nawroty.....	70
7.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	70
Spis rysunków.....		72
Spis tabel		73
Bibliografia		76

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków oraz innych środków i produktów wykorzystywanych w medycynie (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BD	dwa razy na dobę
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</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>)
ICD-9-CM	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ang. <i>International Classification System for Surgical, Diagnostic and Therapeutic Procedures</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
n.d.	nie dotyczy
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RFS	Przeżycie bez nawrotu (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
zł	polski złoty

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analizę kosztów terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej (standardowe postępowanie terapeutyczne nie uwzględniające leczenia adjuwantowego - obserwacja).

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej w horyzoncie 3 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów o zapadalności na czerniaka złośliwego oraz odsetki ograniczające tę populację do odpowiadającej wskazaniu, odnalezione w literaturze oraz wskazane przez ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanych leków, koszty programu lekowego, koszty poza programem lekowym (koszty leczenia zdarzeń niepożądanych), koszty terapii standardowej oraz koszty leczenia nawrotów. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym brak jest refundacji leczenia adjuwantowego terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem wobec czego wszyscy pacjenci poddani są terapii standardowej, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których terapia skojarzona jest refundowana i poddani są jej wszyscy pacjenci. Definicje poszczególnych scenariuszy różnią się liczebnością populacji docelowej. Koszty terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2019. Koszty leczenia w ramach terapii standardowej (obserwacji) oszacowano w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów, natomiast koszty leczenia nawrotów na podstawie wyników modelu ekonomicznego. W analizie przedstawiono wariant, w którym terapia adjuwantowa jest refundowana w grupie B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.

Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny zbytu netto w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka.

Wyniki

Liczebność docelowej populacji oszacowano na [REDACTED] pacjentów (zakres od [REDACTED]).

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego** z perspektywy NFZ, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]. Całkowite koszty programu lekowego wyniosą [REDACTED]. Analiza inkrementalna wykazała, że w nowym scenariuszu najbardziej prawdopodobnym mniej pacjentów doświadczy nawrotu choroby w porównaniu ze scenariuszem istniejącym: [REDACTED]. Zmniejszenie częstości występowania nawrotów wiąże się z oszczędnościami związanymi z redukcją kosztów nawrotów o [REDACTED].

Dla scenariusza **minimalnego** z perspektywy NFZ, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą 19, [REDACTED]. Całkowite koszty programu lekowego wyniosą [REDACTED]. Analiza inkrementalna wykazała, że w scenariuszu nowym mniej pacjentów doświadczy nawrotu choroby w porównaniu ze scenariuszem podstawowym: [REDACTED]. Zmniejszenie częstości występowania nawrotów [REDACTED].

wiąże się z oszczędnościami związanymi z redukcją kosztów nawrotów o [REDACTED].

Dla scenariusza **maksymalnego** z perspektywy **NFZ**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED].

Całkowite koszty programu lekowego wyniosą [REDACTED]. Analiza inkrementalna wykazała, że w scenariuszu nowym mniej pacjentów doświadczy nawrotu choroby w porównaniu ze scenariuszem podstawowym: [REDACTED]. Zmniejszenie częstości występowania nawrotów wiąże się z oszczędnościami związanymi z redukcją kosztów nawrotów o [REDACTED].

Różnice kosztów między perspektywami NFZ a wspólną są bardzo nieznaczne. Wynika to z faktu wnioskowania o refundację omawianej terapii w ramach programu lekowego, a co za tym idzie większość kosztów jest identyczna z perspektywy NFZ i wspólnej. Wyniki z perspektywy wspólnej zamieszczono w rozdziale dotyczącym wyników.

Wnioski

Pozytywna decyzja o finansowaniu terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia adjuwantowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji będzie się wiązała ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, ale zapewni dostęp do terapii dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów, dla których aktualnie nie jest dostępna żadna refundowana technologia medyczna o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu, a poddani są oni jedynie obserwacji. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zastosowanie terapii adjuwantowej wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów doświadczających nawrotu i wydłużeniem okresu bez nawrotu choroby, co skutkuje znaczącą redukcją kosztów leczenia nawrotów w porównaniu z terapią standardową.

Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analizę kosztów terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

Terapia standardowa w analizie rozumiana jest jako standardowe postępowanie u pacjentów, u których nie będzie zastosowane leczenie adjuwantowe tj. pacjent będzie poddany wyłącznie obserwacji i badaniom kontrolnym.

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji
Interwencja (I)	Adjuwantowe stosowanie dabrafenibu (150 mg BID) i trametynibu (2 mg raz na dobę) przez 12 miesięcy
Komparator (C)	Terapia standardowa
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego perspektywa wspólna
Horyzont czasowy analizy	3 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) we wnioskowanym wskazaniu

2 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;
- 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;
- 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 nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- 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 oraz minimalny i maksymalny (Rozdział 2.6).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych, produkty Tafinlar® i Mekinist® zarejestrowane są:

Tafinlar®:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (wskazanie 1),
- w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji (wskazanie 2),
- w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 (wskazanie 3),

Mekinist®:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (wskazanie 1),
- w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji (wskazanie 2),
- w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 (wskazanie 3).

Wszystkie trzy wskazania zawarte w ChPL obu leków dotyczą zatem analizowanej w niniejszym dokumencie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Wskazanie 1

Wskazanie 1 związane jest z programem lekowym terapii skojarzonej nieoperacyjnego czerniaka lub czerniaka z przerzutami z mutacją genu BRAF V600, gdzie głównymi kryteriami włączenia są występowanie mutacji BRAF V600 oraz stopień III lub IV.

Zaktualizowane oszacowania liczby pacjentów w tym wskazaniu dokonano na podstawie uchwały Nr 3/2019/III Rady NFZ z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2018 r. Według danych dotyczących szpitalnych programów lekowych w programie lekowym B.72: leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem, liczba osób objętych programem w 2018 roku wyniosła dla dabrafenibu 387, natomiast dla trametynibu 380. Różnica w liczbach odpowiadających poszczególnym lekom może wynikać z konieczności przejścia pacjenta na monoterapię

w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych spowodowanych jedną z przyjmowanych substancji.

Liczebność populacji obejmującej omawiane wskazanie, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przyjęto jako liczbę pacjentów objętych programem lekowym w roku 2018, czyli 387 pacjentów.

Wskazanie 2

Wskazanie to dotyczy populacji wnioskowanej. Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w kolejnym rozdziale, liczba pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji, którzy będą stanowić populację odpowiadającą wskazaniu 2 wynosi ■■■. Szczegółowo metodykę oszacowania opisano w rozdziale 2.1.2.

Wskazanie 3

Populację chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600 oszacowano w oparciu o:

- dane epidemiologiczne dotyczące liczby chorych na raka płuca w Polsce (KRN 2016),
- odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub rakiem niedrobnokomórkowym z przewagą raka gruczołowego lub rakiem wielkokomórkowym lub rakiem niedrobnokomórkowym bez ustalonego podtypu (Szczeklik 2016, ACS),
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) (Alecensa 148),
- odsetek pacjentów z mutacją *BRAF* V600 (Barlesi 2016).

Liczbę pacjentów zapadających na raka płuca w Polsce zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 2005-2016. Na podstawie tych danych, za pomocą regresji liniowej, wyznaczono prognozę zapadalności na raka płuc na lata 2018-2020. W 2019 roku według prognozy liczba pacjentów zapadających na raka płuca będzie wynosiła 22 968.

Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami), rakiem niedrobnokomórkowym z przewagą raka gruczołowego lub rakiem wielkokomórkowym lub rakiem niedrobnokomórkowym bez ustalonego podtypu wyznaczono jako różnicę odsetków pacjentów z NDRP i rakiem płaskonabłonkowym, który nie jest objęty wskazaniem. Wartość tę przyjęto jako 45% (por. Tab. 2)

Tab. 2. Odsetek pacjentów z NDRP oprócz raka płaskonabłonkowego. (Szczeklik 2016, ACS)

Odsetek pacjentów	Szczeklik 2016	ACS
NDRP	85%	80-85%
rak płaskonabłonkowy	40%	40%
rak gruczołowy	30%	25-30%
rak wielkokomórkowy	10%	10-15%
Odsetek pacjentów spełniających wskazanie	45%	40-45%

Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIb/IV oszacowano analogicznie jak w analizie Alecensa 148 (wartość tę oszacowano jako średnią ważoną liczebnością populacji z wartości

odsetków wskazanych w badaniach Wójcik 2009, Barni 2015 i Chmielewska 2001, por. Tab. 3). Wartość ta wyniosła 54,5%.

Tab. 3. Odsetek pacjentów w stadium IIIB i IV raka płuc. (Wójcik 2009, Barni 2015, Chmielewska 2001)

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów w stadium IIIB i IV	Odsetek
Wójcik 2009	200	105	52,5%
Barni 2015	680	455	66,9%
Chmielewska 2001	803	358	44,6%
		Średnia ważona	54,5%

Odsetek pacjentów z mutacją *BRAF* V600 wśród pacjentów z rakiem płuca przyjęto na podstawie badania Barlesi 2016. Odsetek ten wynosi 2%.

Po zastosowaniu wszystkich wymienionych odsetków ograniczających populację oszacowaną na podstawie zapadalności liczba pacjentów we wskazaniu 3 wynosi 113.

Tab. 4. Liczebności populacji obejmujące wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami i mutacją genu <i>BRAF</i> V600 (wskazanie 1)	387	2019: dane z Uchwał Rady NFZ 2018
Leczenia adjuwantowe czerniaka w III stopniu zaawansowania z mutacją <i>BRAF</i> V600 po całkowitej resekcji (wskazanie 2)	■	■
Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (wskazanie 3)	113	KRN 2016, Szczekliak 2016, ACS, Alecensa 148, Barlesi 2016
RAZE/M	■	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) brzmi: leczenie adjuwantowe czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego. Treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o:

- liczbę rozpoznań czerniaka złośliwego skóry według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 2005-2016 (ICD-10 C43),
- odsetek pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania (na podstawie Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski (MPZ 2015) i opinii ekspertów),
- odsetek pacjentów z resekcyjnym czerniakiem wśród pacjentów z czerniakiem w stopniu III (dane literaturowe i opinia ekspertów (AB 2018)),

- liczbę pacjentów z czerniakiem stopnia zaawansowania IIIA z przerzutami poniżej 1 mm (opinia ekspertów (AB 2018)),
- odsetek pacjentów z mutacją genu BRAF V600 wśród pacjentów z czerniakiem III stopnia zaawansowania (dane literaturowe i opinia ekspertów (AB 2018)).

Występowanie czerniaka w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1 mm, IIIB lub IIIC po całkowitej resekcji z mutacją genu BRAF V600 są głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego.

Na podstawie danych KRN z lat 2005-2016 oraz rocznego wzrostu zapadalności na czerniaka skóry w Europie (3,5%, Sacchetto 2018) oszacowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego skóry w kolejnych latach Ryc. 1. Takie podejście do prognozowania liczebności populacji z czerniakiem wynikało ze skoku liczby pacjentów podanej przez KRN za 2015 rok, który, jak ocenili eksperci, spowodowany mógł być wprowadzeniem szybkiej terapii onkologicznej i kart Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego (DiLO), przez to bazowanie na trendzie wynikającym z danych KRN mogłoby zostać znacząco zaburzone. Nie odnaleziono innych polskich danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby na wiarygodne oszacowanie trendu zmian w zapadalności na czerniaka złośliwego.

Publikację Sacchetto 2018 oceniono jako wiarygodną ze względu na aktualność oraz szeroki zakres państw europejskich będących źródłem danych. W badaniu tym autorzy przedstawili tendencje w zapadalności na czerniaka na podstawie danych 18 rejestrów nowotworowych z 13 krajów europejskich z lat 1995-2012. Wyniki przedstawiono z rozróżnieniem czerniaka *in situ* oraz czerniaka inwazyjnego. W niniejszej analizie bazowano na danych KRN dotyczących czerniaka złośliwego, dlatego uznano, iż bardziej adekwatne będą dane o trendach dla czerniaka inwazyjnego. Na podstawie połączenia danych z wszystkich rejestrów autorzy publikacji wyznaczyli wartość średniej procentowej zmiany rocznej zapadalności na czerniaka inwazyjnego wśród mężczyzn (4,0%) oraz wśród kobiet (3,0%). Na potrzeby niniejszej analizy, ze względu na brak rozróżnienia na płeć w wyznaczaniu liczebności populacji docelowej, wartości te uśredniono przyjmując średni roczny procentowy wzrost zapadalności jako 3,5% (wariant podstawowy).

Przyjmując 3-letni horyzont czasowy, zdecydowano o przyjęciu roku 2020 jako I rok, 2021 jako II rok oraz 2022 jako III rok, by uniknąć ewentualnej dalszej propagacji błędu wynikającej z dużej odległości czasowej między najnowszymi danymi z KRN (2016 r.) a danymi prognozowanymi. Zgodnie z przyjętymi założeniami liczebność populacji z czerniakiem złośliwym w I roku wynosi 4206, w II roku wynosi 4353, a w III roku 4505.

Ryc. 1. Zapadalność na czerniaka złośliwego w Polsce w latach 2005-2016 (KRN) oraz prognoza na lata 2017-2022 (3,5% wzrost rocznej zapadalności, Sachetto 2018).

Według danych literaturowych odsetek pacjentów w stopniu III zaawansowania czerniaka wynosi 25% za Ługowska 2012 oraz 19% za MPZ 2015 (średnia udziałów pacjentów w poszczególnych szpitalach w zależności od stadium zaawansowania czerniaka w lata 2010-2012), a odsetek czerniaków resekcyjnych wynosi 80% za Ługowska 2012. W obliczeniach przyjęto wartości podane przez ekspertów, które zbliżone są do wartości literaturowych: w opinii ekspertów odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu III wynosi [] wszystkich przypadków czerniaka, z czego [] to przypadki resekcyjne. (AB 2018)

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, należy wykluczyć pacjentów ze stopniem IIIA z przerzutami poniżej 1 mm. Według ekspertów liczba takich pacjentów mieści się w zakresie []. W scenariuszu podstawowym przyjęto zatem wartość średnią przedziału: [], a wartości skrajne przyjęto w scenariuszu odpowiednio maksymalnym i minimalnym. Kolejnym etapem szacowania liczebności populacji docelowej jest uwzględnienie wyłącznie pacjentów z mutacją genu BRAF V600. Według wytycznych EORTC 2016 oraz w ocenie ekspertów odsetek pacjentów z tą mutacją wynosi [], zatem wartość tę przyjęto w wariantcie podstawowym. (AB 2018) Zgodnie z przedstawionym algorytmem, liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku wynosi w pierwszym roku [], w drugim roku [] i w trzecim roku [] (Tab. 6). Kolejne etapy obliczeń przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Etapy wyznaczania liczebności populacji docelowej

Wskazanie	Odsetek/liczba	Liczebność populacji			Źródło
		I rok	II rok	III rok	
Czerniak złośliwy	-	4206	4353	4505	KRN: dane o zapadalności za 2005-2016, Sachetto 2018 + oszacowania własne
Czerniak złośliwy w stopniu III	[]	[]	[]	[]	Ługowska 2012, MPZ 2015, opinia ekspercka (AB 2018)
Czerniak resekcyjny	[]	[]	[]	[]	Ługowska 2012, opinia ekspercka (AB 2018)
Czerniak w stopniu III oprócz IIIA z przerzutami poniżej 1 mm	[]	[]	[]	[]	opinia ekspercka (AB 2018)
Mutacja BRAF V600	[]	[]	[]	[]	EORTC 2016, opinia ekspercka (AB 2018)

Tab. 6. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wskazanie	Liczebność populacji			Źródło
	I rok	II rok	III rok	
Leczenie adjuwantowe czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji	■	■	■	KRN: dane o zapadalności za 2005-2016 i Sacchetto 2018, Ługowska 2012, MPZ 2015, opinie ekspertów (AB 2018), EORTC 2016, oszacowania własne

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wnioskowana technologia aktualnie stosowana jest w Polsce w terapii skojarzonej nieoperacyjnego czerniaka lub czerniaka z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (wskazanie 1) w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę również pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną opinię Agencji z lipca 2018 r. w sprawie zasadności refundacji analizowanej terapii lekowej we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przedstawiono także informacje dostępne Wnioskodawcy o tym, ilu pacjentów skorzystało z tej opcji leczenia. Według danych Wnioskodawcy były to ■.

W tabeli przedstawiono informacje o liczebności populacji we wskazaniu 1 na podstawie nowych danych z Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.

Zatem liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana jest równa populacji obejmującej wszystkich pacjentów leczonych w ramach wskazania 1 i w ramach RDTL we wskazaniu 3 (2.1.1).

Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami i mutacją genu BRAF V600 (wskazanie 1)	387	2019: dane z Uchwał Rady NFZ 2018
Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją BRAF V600 (wskazanie 3)	■	informacje Wnioskodawcy
RAZEM	■	

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano zakładając przejście wszystkich pacjentów w omawianym wskazaniu (populacja docelowa) na leczenie terapią skojarzoną. Założenie o przejściu wszystkich pacjentów na terapię skojarzoną wynika z braku innej refundowanej terapii stosowanej w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III po resekcji.

W wartości liczebności populacji leczonej w I roku refundacji uwzględniono stopniowe wchodzenie pacjentów do programu lekowego, zgodnie z założeniami scenariusza nowego niniejszej analizy (2.6.2). Wyniki zaczerpnięto z wyznaczonych w ramach tego scenariusza liczebności w poszczególnych latach refundacji (3.2).

Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji			Źródło
	I rok	II rok	III rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	■	KRN: dane o zapadalności za 2005-2016 i Sacchetto 2018, opinie ekspertów, EORTC 2016, oszacowania własne

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 - 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji			Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	III rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 6
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			■	Rozdział 2.1.3, Tab. 7
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 8

2.2 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy wpływu na budżet umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w dokumencie. Poniżej w tabeli przedstawiono budowę modelu BIA.

Model podzielony został na 2 sekcje:

1. dotycząca analizy wpływu na budżet,
2. dotycząca analizy racjonalizacyjnej.

Model analizy wpływu na budżet umożliwia wybór wariantu analizy (scenariusz podstawowy, minimalny, maksymalny) oraz perspektywy analizy (NFZ, wspólna) na arkuszu „Ustawienia” oraz pozostałych głównych arkuszach modelu tj. „Populacja”, „Dane kosztowe”, „Wyniki” (opcja niedostępna na arkuszach pomocniczych) poprzez wybór wariantu z listy rozwijanej. Dodatkowo, możliwy jest wybór uwzględnienia mechanizmu RSS (Dane kosztowe”, „Wyniki”) oraz uwzględnienia kosztów leczenia nawrotów („Wyniki”).

Na głównych arkuszach modelu znajdują się przyciski odsyłające do odpowiednich arkuszy pomocniczych, na których wyliczane były dane niezbędne do oszacowań BIA.

Tab. 10. Zestawienie arkuszy zawartych w modelu dołączonym do niniejszej analizy.

Rodzaj	Arkusz	Opis arkusza
Analiza wpływu na budżet		
Podstawowe informacje	Start	Tytuł i autorzy analizy
	Wprowadzenie	Podstawowe informacje o analizie (cel, opis modelu, perspektywa, horyzont, parametry)
	Ustawienia	Wybór perspektywy i wariantu analizy
Dane wejściowe	Populacja	Liczebność populacji docelowej
	Populacja - nawroty	Liczebność populacji osiągającej nawrót
	Dane kosztowe	Koszty uwzględnione w analizie
Wyniki analizy	Wyniki	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej
Analiza racjonalizacyjna		
Dane wejściowe	Dane	Dane wejściowe do analizy racjonalizacyjnej
Wyniki analizy	Wyniki	Wyniki analizy racjonalizacyjnej
Arkusze pomocnicze		
Źródła	Referencje	Lista wykorzystanych źródeł
Arkusze pomocnicze do obliczeń danych wejściowych	Patient flow	Obliczenia dotyczące populacji docelowej
	Koszty	Wstępne dane kosztowe i obliczenia
	RFS	Dane z badania COWBI-AD dotyczące nawrotów
	Pomocnicze	Dane pomocnicze

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont obserwacji od momentu wprowadzenia refundacji leku w ramach wnioskowanego programu lekowego. Przyjęty horyzont analizy wydaje się być wystarczający do ustalenia stanu równowagi i osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży. Zakładając 3-letni horyzont czasowy, zdecydowano o przyjęciu roku 2020 jako I rok, 2021 jako II i 2022 jako III rok refundacji, by uniknąć ewentualnej propagacji błędu wynikającej z dużej odległości czasowej między najnowszymi danymi z KRN (2016 r.), na których bazują obliczenia liczebności populacji, a danymi prognozowanymi.

2.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ponadto, ze względu na dopłaty pacjentów do leczenia działań niepożądanych niniejszą analizę przeprowadzono również z perspektywy wspólnej.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanego leku,
- koszty programu lekowego:
 - monitorowania w programie lekowym,
- koszty poza programem lekowym:
 - działań niepożądanych,
- koszty monitorowania w ramach terapii standardowej (obserwacja),
- koszty leczenia nawrotów.

Główną korzyścią stosowania terapii skojarzonej, jest wyższa skuteczność kliniczna leczenia adjuwantowego w porównaniu z terapią standardową: wyższe odsetki przeżycia bez nawrotu (RFS). Uznano iż koszty leczenia nawrotów są istotnym czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową obu terapii i zdecydowano o włączeniu tych kosztów do analizy. Dla lepszego zobrazowania różnic w występowaniu nawrotów i uzasadnienia wykorzystania kosztów leczenia tego stanu zdrowia, wyznaczono liczebności populacji, począwszy od pierwszego analizowanego roku, które osiągnęłyby stan nawrotu lub pozostałyby w stanie bez nawrotu w przypadku leczenia skojarzonego lub terapii standardowej. (Aneks 7.2)

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem

(Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z art. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Obecnie brak jest refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia po całkowitej resekcji. Wnioskuje się jednak rozszerzenie dostępności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” o wskazanie stosowania w terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji.

2.5.1.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

W ramach RSS wnioskodawca zobowiązuje się, że świadczeniodawca nabydzie lek po obniżonej cenie (Tab. 11).

Tab. 11. Ceny opakowań leków w terapii skojarzonej z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę mechanizmu RSS.

2.5.1.3 Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2019 (Tab. 12).

Tab. 12. Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem bez RSS (Obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2019)

Substancja czynna	Lek (dawka)	Liczba tabl.	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Koszt 1 mg [zł]	Koszt dawki dziennej [zł]
Dabrafenib	Tafinlar, 50 mg	28 kaps.	4 322,45	4 668,25	4 901,66	4 901,66	3,50	1 050,36
	Tafinlar, 50 mg	120 kaps.	18 524,79	20 006,77	21 007,11	21 007,11	3,50	1 050,36
	Tafinlar, 75 mg	28 kaps.	6 483,68	7 002,37	7 352,49	7 352,49	3,50	1 050,36
	Tafinlar, 75 mg	120 kaps.	27 787,18	30 010,15	31 510,66	31 510,66	3,50	1 050,36
Trametynib	Mekinist, 0,5 mg (but.)	30 tabl.	5 775,00	6 237,00	6 548,85	6 548,85	436,59	873,18
	Mekinist, 2 mg (but.)	30 tabl.	23 100,00	24 948,00	26 195,40	26 195,40	436,59	873,18
Dzienny koszt terapii skojarzonej dabrafenibem (300 mg/dobę) i trametynibem (2 mg/dobę)								1 923,54

Tab. 13. Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z uwzględnieniem mechanizmu RSS na podstawie danych wnioskodawcy.

Substancja czynna	Lek (dawka)	Liczba tabl.	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Koszt 1 mg [zł]	Koszt dawki dziennej [zł]
Dabrafenib	Tafinlar, 50 mg	28 kaps.	4 322,45	4 668,25	4 901,66	4 901,66	3,50	1 050,36
	Tafinlar, 50 mg	120 kaps.	18 524,79	20 006,77	21 007,11	21 007,11	3,50	1 050,36
	Tafinlar, 75 mg	28 kaps.	6 483,68	7 002,37	7 352,49	7 352,49	3,50	1 050,36
	Tafinlar, 75 mg	120 kaps.	27 787,18	30 010,15	31 510,66	31 510,66	3,50	1 050,36
Trametynib	Mekinist, 0,5 mg (but.)	30 tabl.	5 775,00	6 237,00	6 548,85	6 548,85	436,59	873,18
	Mekinist, 2 mg (but.)	30 tabl.	23 100,00	24 948,00	26 195,40	26 195,40	436,59	873,18
Dzienny koszt terapii skojarzonej dabrafenibem (300 mg/dobę) i trametynibem (2 mg/dobę)								1 923,54

2.5.1.3.1 Dawkowanie i czas trwania leczenia

Dawkowanie w terapii skojarzonej w modelu jest zgodne z opisanym w programie lekowym: dzienna dawka dabrafenibu 300 mg (150 mg BID) oraz trametynibu 2mg/dzień (1 raz dziennie). Zgodnie z programem lekowym oraz ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar czas trwania leczenia w omawianym wskazaniu wynosi 12 miesięcy. Ewentualne skrócenie czasu leczenia z różnych przyczyn lub niezastosowania wszystkich dawek przez pacjentów zostało uwzględnione, zgodnie z modelem ekonomicznym, poprzez współczynnik intensywności dawki.

2.5.1.3.2 Współczynnik intensywności dawki

Dawka leków jest korygowana o współczynnik względnej intensywności dawki - RDI (ang. *relative dose intensity*). Współczynnik ten pozwala na uwzględnienie zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu związanych z występującymi działaniami niepożądanymi. RDI dla analizowanych leków zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, gdzie jego wartość wyznaczono jako iloraz średniej dziennej dawki i dawki planowanej (na podstawie badania COMBI-AD).

Tab. 14. Współczynnik względnej intensywności dawki (RDI).

Terapia	RDI dla dawki leków	Źródło
Terapia skojarzona: dabrafenib	■	model ekonomiczny na podstawie badania COMBI-AD
Terapia skojarzona: trametynib	■	model ekonomiczny na podstawie badania COMBI-AD

Ryc. 2. Tabela z protokołu badania COMBI-AD zawierająca wartości średnich dawek dziennych.



2.5.2 Koszty w programie lekowym

2.5.2.1 Koszty monitorowania w programie lekowym

Koszty porad w programie

Założono, że porady ambulatoryjne będą udzielane choremu w ramach programu w liczbie wynikającej z harmonogramu badań diagnostycznych w ramach monitorowania leczenia - ■
 ■. Liczba porad ambulatoryjnych udzielonych pacjentowi w ramach programu lekowego wynosi zatem ■.

Tab. 17. Wycena świadczenia kontraktowanego odrębnie - badanie wykrywające mutację BRAF V600 (Załącznik 1 11/2019/DSOZ).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	517,00

Tab. 18. Wycena świadczeń specjalistycznych (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121,00

Tab. 19. Podsumowanie średniego kosztu diagnostyki w ramach kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym. (AE 2019)

Badania	Świadczenie	Koszt [zł]
Badania przy kwalifikacji		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 20. Oszacowanie kosztów świadczeń kosztochłonnych i kontraktowanych odrębnie. (AE 2019)

Procedura	Przypisane świadczenie	Odsetek pacjentów*	Koszt jednostkowy procedury [zł]	Koszt w modelu [zł]
Badania przy kwalifikacji				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

*odsetki uzyskane z uśrednionych wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych

2.5.3 Koszty poza programem lekowym

2.5.3.1 Koszty leczenia działań niepożądanych

Inne koszty medyczne ponoszone na pacjentów będących w stanie klinicznym opisanym we wniosku to koszty związane z leczeniem działań niepożądanych leków. Przyjęto założenie o uwzględnieniu kosztów leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (założono, że te działania będą generować największe koszty, założenie zgodne z analizą ekonomiczną). W analizie uwzględniono zatem działania niepożądane co najmniej 3. stopnia o częstości występowania powyżej 5%. Na podstawie wyników badania COMBI-AD są to nadciśnienie oraz gorączka.

Koszty leczenia nadciśnienia oraz gorączki zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (AE 2019). Koszt leczenia lekami przeciwnadciśnieniowymi wyznaczono dla czasu trwania leczenia odpowiadającego niniejszej analizie (12 miesięcy - 365 dni) mnożąc go przez koszt DDD (Tab. 22). Sumaryczne koszty przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Działania niepożądane ≥ 3 stopnia oraz koszty ich leczenia. (AE 2019)

Działanie niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Sposób leczenia	Koszty leczenia z perspektywy NFZ	Koszty leczenia z perspektywy wspólnej
Nadciśnienie	5,7%	Leki przeciwnadciśnieniowe Czas leczenia: 12 miesięcy (zalecany czas leczenia terapią skojarzoną) Porada ambulatoryjna związana z konsultacją wystąpienia działania niepożądanego (świadczenie W11)	97,79	163,44
Gorączka	5,3%	Hospitalizacja w ramach JGP 555: Gorączka niejasnego pochodzenia	1 720,38	1 720,38

Tab. 22. Koszt za DDD leków przeciwnadciśnieniowych niezłożonych. (AE 2019)

Koszt DDD perspektywa NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]
0,18	0,36

2.5.4 Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej (obserwacja)

Terapia standardowa rozumiana jest jako standardowe postępowanie u pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji, u których nie będzie stosowane leczenie adjuwantowe. Pacjent będzie poddany wyłącznie obserwacji i badaniom kontrolnym.

Oszacowanie kosztów i zużycia zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja) przeprowadzono bazując na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 6 ekspertów klinicznych. Szczegółowe wyniki ankiety i założenia przyjęte w analizie zamieszczono w analizie ekonomicznej (AE 2019).

Eksperti wskazali, że w ramach terapii standardowej pacjenci będą odbywać porady specjalistyczne i będą mieli wykonywane badania kontrolne (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, USG węzłów chłonnych). Częstość poszczególnych procedur szacowano dla przedziałów czasowych: 1. rok po resekcji, 2.-3. rok po resekcji oraz 4.-5. rok po resekcji, zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego. W Tab. 23 zamieszczono końcowe założenia dotyczące zużycia zasobów przyjęte na podstawie wyników ankiety.

Tab. 23. Założenia dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej przyjęte na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych. (AE 2019)

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

*Sposób oszacowania odsetków zamieszczony w analizie ekonomicznej (AE 2019)

W niniejszej analizie, ze względu na przyjęty czas trwania leczenia terapią skojarzoną (12 miesięcy), przyjęto wartości częstotliwości odpowiadające pierwszemu rokowi leczenia.

Wycenę porad ambulatoryjnych, badań kontrolnych i świadczeń kosztochłonnych zamieszczonych w poniższych tabelach zaczerpnięto z analizy ekonomicznej (AE 2019).

Tab. 24. Wycena porad ambulatoryjnych i badań kontrolnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).

Tab. 25. Wycena świadczeń kosztochłonnych (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

* Sposób obliczenia kosztów zamieszczony w analizie ekonomicznej (AE 2019)

2.5.5 Koszty leczenia nawrotów

Koszty leczenia nawrotów zaczerpnięto z wyników modelu ekonomicznego. Model generuje uśrednione koszty w przeliczeniu na jednego pacjenta w całej populacji dla trzech stanów związanych z nawrotem choroby:

- nawrót lokalny,
- przerzuty odległe, 1. linia leczenia,
- przerzuty odległe, 2. linia leczenia.

Skonfigurowano model tak, by w obliczeniach kosztów nie uwzględniał dyskontowania. Wyznaczono koszty leczenia nawrotów w horyzoncie rocznym, 2-letnim i 3-letnim, a następnie, odejmując odpowiednie wartości uzyskano koszty w pierwszym, drugim oraz trzecim roku. Wyekstrahowano wyniki dla perspektyw NFZ i wspólnej oraz z i bez uwzględnienia mechanizmu RSS (por. Tab. 26 i Tab. 27).

Tab. 26. Zestawienie wyników modelu ekonomicznego dla kosztów leczenia nawrotów z podziałem na nawroty lokalne i przerzuty odległe, w horyzoncie czasowym 1, 2 i 3 lat z uwzględnieniem RSS (koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta całej populacji).

Nawroty	Koszty leczenia nawrotów na pacjenta, horyzont czasowy: 1 rok [zł]		Koszty leczenia nawrotów na pacjenta, horyzont czasowy: 2 lata [zł]		Koszty leczenia nawrotów na pacjenta, horyzont czasowy: 3 lata [zł]	
	Terapia skojarzona	Terapia standardowa	Terapia skojarzona	Terapia standardowa	Terapia skojarzona	Terapia standardowa
Perspektywa NFZ						
Nawrót lokalny	■	■	■	■	■	■
Przerzuty odległe, 1 linia leczenia	■	■	■	■	■	■
Przerzuty odległe, 2 linia leczenia	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna						
Nawrót lokalny	■	■	■	■	■	■
Przerzuty odległe, 1 linia leczenia	■	■	■	■	■	■
Przerzuty odległe, 2 linia leczenia	■	■	■	■	■	■

Tab. 27. Zestawienie wyników modelu ekonomicznego dla kosztów leczenia nawrotów z podziałem na nawroty lokalne i przerzuty odległe, w horyzoncie czasowym 1, 2 i 3 lat bez uwzględniania RSS (koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta całej populacji).

Nawroty	Koszty leczenia nawrotów na pacjenta, horyzont czasowy: 1 rok [zł]		Koszty leczenia nawrotów na pacjenta, horyzont czasowy: 2 lata [zł]		Koszty leczenia nawrotów na pacjenta, horyzont czasowy: 3 lata [zł]	
	Terapia skojarzona	Terapia standardowa	Terapia skojarzona	Terapia standardowa	Terapia skojarzona	Terapia standardowa
Perspektywa NFZ						
Nawrót lokalny	56	220	119	283	154	311
Przerzuty odległe, 1 linia leczenia	42 424	155 210	126 467	292 679	208 950	390 779
Przerzuty odległe, 2 linia leczenia	2 441	12 905	14 557	40 669	30 453	59 819
Perspektywa wspólna						
Nawrót lokalny	56	221	119	284	154	311
Przerzuty odległe, 1 linia leczenia	42 424	155 210	126 467	292 679	208 950	390 779
Przerzuty odległe, 2 linia leczenia	2 441	12 905	14 557	40 669	30 453	59 819

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiadać powinien ilościowej prognozie 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym założono, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą otrzymywać terapię standardową.

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie 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 lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Scenariusze różnią się między sobą liczebnością populacji kwalifikującej się do programu w kolejnych analizowanych latach.

W związku z tym, że w realiach klinicznych pacjenci będą włączani do programu stopniowo, założono, że w I roku refundacji leczone będzie [REDAKTOWANA] populacji docelowej. [REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]. W kolejnych latach włączana będzie już pełna populacja, co jest założeniem konserwatywnym. Analogicznie przyjęto dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy.

Zmiennymi różnicującymi warianty analizy (podstawowy, minimalny i maksymalny) są: procentowy roczny wzrost zapadalności na czerniaka, liczba pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA z przerzutami poniżej 1 mm oraz odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu III i mutacją BRAF V600. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wartości tych parametrów, a zatem i liczebność populacji, są zgodne z zaproponowanymi w rozdziale 2.1.4.

W scenariuszu minimalnym wykorzystano procentowy roczny wzrost zapadalności na czerniaka na podstawie danych z USA - 1,5% (USA 2015), liczbę pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA z przerzutami poniżej 1 mm równą [REDAKTOWANA], odsetek pacjentów z mutacją BRAF zgodny z wariantem podstawowym.

W scenariuszu maksymalnym wartość procentowego rocznego wzrostu zapadalności na czerniaka wyznaczono na podstawie danych dla Wielkiej Brytanii z lat 2003-2015 (UK 2015), według wzoru na skumulowany roczny wskaźnik wzrostu (iloraz średnich zapadalności z lat 2013-2015 i 2003-2005 podniesiony do potęgi 0,1 (odwrotność liczby 10 lat między wartościami)

i pomniejszony o 1). Liczba pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA z przerzutami poniżej 1 mm przyjęto jako [REDACTED]

Zestawienie wartości parametrów różnicujących zamieszczono w Tab. 28, liczebności populacji w poszczególnych wariantach w Tab. 29, liczebności populacji wchodzącej do programu lekowego w Tab. 30.

Tab. 28. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Procentowy roczny wzrost zapadalności na czerniaka w Polsce	3,5%	1,5%	4,15%	Różne wartości w danych literaturowych, brak wiarygodnych danych polskich, znaczący wpływ na liczebność populacji docelowej
Liczba pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA z przerzutami poniżej 1 mm	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 29. Zestawienie liczebności populacji docelowych w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego.

Wariant scenariusza nowego	Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 30. Zestawienie liczebności populacji włączonych do programu lekowego w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego.

Wariant scenariusza nowego	Liczebność populacji wchodzącej do programu lekowego w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ wartości współczynnika intensywności dawki wyznaczonej na podstawie podanych w badaniu COMBI-AD median dawek na szacunki kosztów. Pozostałe parametry wpływające na wynik uwzględniono w ramach wariantów minimalnego i maksymalnego analizy.

Dane o medianach dawek w badaniu COMBI-AD pozyskano z tabeli [REDACTED]. Na Ryc. 3 przytoczono wspomnianą tabelę.

Tab. 31. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	RDI	[REDACTED]	[REDACTED]	RDI wyznaczone na podstawie median dawek z badania COMBI-AD

Ryc. 3. Tabela z protokołu badania COMBI-AD zawierająca wartości median dawek dziennych.



2.8 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W Tab. 32 zestawiono w formie tabelarycznej podsumowanie założeń analizy wpływu na budżet.

Tab. 32. Tabelaryczne podsumowanie założeń analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość	Rozdział
Perspektywa analizy	NFZ, wspólna	2.4
Horyzont czasowy	3 lata	2.3
Liczebność populacji docelowej		

Parametr	Wartość			Rozdział
	I rok BIA	II rok BIA	III rok BIA	
Wariant analizy				2.1.5
Wariant podstawowy	■	■	■	2.6.2
Wariant minimalny	■	■	■	
Wariant maksymalny	■	■	■	
Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego				
Wariant analizy				2.1.5
Wariant podstawowy	■	■	■	2.6.2
Wariant minimalny	■	■	■	
Wariant maksymalny	■	■	■	
Koszty i zużycie (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem, program lekowy)				
Dzienny koszt leków w terapii skojarzonej	bez uwzględnienia RSS: 1 923,54 zł ■			2.5.1.3
Czas leczenia terapią skojarzoną	12 miesięcy			
Koszt porady w programie lekowym	108,16 zł			2.5.2
Liczba porad w programie lekowym	■			
Koszt diagnostyki w programie lekowym	■			
Koszty poza programem lekowym				
Oszacowany średni miesięczny koszt na pacjenta	Terapia skojarzona	Terapia standardowa		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	NFZ: 1818,17 zł Wspólna: 1883,82 zł	0,00 zł		2.5.3
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej (obserwacja)	■	■		2.5.4
Koszty leczenia nawrotów	Bez RSS: I rok: 44 921,00 zł II rok: 96 221,00 zł III rok: 98 414,00 zł Z RSS: ■ ■ ■	Bez RSS: I rok: 168 336,00 zł II rok: 165 296,00 zł III rok: 117 227,00 zł Z RSS: ■ ■ ■	2.5.5 + obliczenia (model BIA)	

3 Wyniki

Uwzględnienie w analizie kosztów leczenia nawrotów nie jest standardową procedurą w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, dlatego wyniki sumaryczne kosztów w tabelach przedstawiono w dwóch wersjach: z uwzględnieniem tych kosztów lub bez ich uwzględnienia.

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego i zostały przedstawione w rozdziale 3.2, w Tab. 33.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku z uwzględnieniem kosztów leczenia nawrotów wyniosą [redacted] (Tab. 33).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia z perspektywy NFZ pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie 108,1 mln zł w I roku, 240,5 mln zł w II roku refundacji oraz 281,5 mln zł w III roku analizy, przy czym koszt terapii skojarzonej wyniesie odpowiednio 100,7 mln zł, 209,3 mln zł i 216,7 mln zł (Tab. 34). Analiza inkrementalna wskazuje na wzrost wydatków NFZ o 80,2 mln zł w I roku, 155,4 mln zł w II roku oraz 145,9 mln zł w III roku refundacji (Tab. 35).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia z perspektywy NFZ pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie [redacted]

Analiza inkrementalna wykazała, że w scenariuszu nowym mniej pacjentów doświadczy nawrotu choroby w porównaniu ze scenariuszem podstawowym: [redacted]

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ i zestawiono je w Tab. 36-Tab. 38.

Tab. 33. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz istniejący (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	0	0	0
Koszt terapii skojarzonej	0	0	0
Pozostałe koszty programu lekowego	0	0	0
Koszty poza programem lekowym	0	0	0
Koszt działań niepożądanych	0	0	0
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	281 240 zł	584 772 zł	605 351 zł
Koszty leczenia nawrotów	19 401 000 zł	59 570 850 zł	95 394 653 zł
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	19 682 240 zł	60 155 622 zł	96 000 004 zł
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	281 240 zł	584 772 zł	605 351 zł

Tab. 34. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz nowy (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	100 674 196 zł	209 328 664 zł	216 695 069 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	99 991 684 zł	207 909 538 zł	215 226 003 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	682 512 zł	1 419 126 zł	1 469 066 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	15 868 zł	32 993 zł	34 154 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	15 868 zł	32 993 zł	34 154 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	0 zł	0 zł	0 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	7 367 040 zł	31 098 347 zł	64 808 508 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	108 057 104 zł	240 460 005 zł	281 537 731 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	100 690 064 zł	209 361 658 zł	216 729 223 zł	■	■	■

Tab. 35. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - analiza inkrementalna (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	100 674 196 zł	209 328 664 zł	216 695 069 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	99 991 684 zł	207 909 538 zł	215 226 003 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	682 512 zł	1 419 126 zł	1 469 066 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	15 868 zł	32 993 zł	34 154 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	15 868 zł	32 993 zł	34 154 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	-281 240 zł	-584 772 zł	-605 351 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	-20 009 898 zł	-52 554 489 zł	-68 735 548 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	80 168 841 zł	155 364 215 zł	145 910 446 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	100 408 825 zł	208 776 885 zł	216 123 872 zł	■	■	■

Tab. 36. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz istniejący (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	0	0	0
Koszt terapii skojarzonej	0	0	0
Pozostałe koszty programu lekowego	0	0	0
Koszty poza programem lekowym	0	0	0
Koszt działań niepożądanych	0	0	0
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	281 240 zł	584 772 zł	605 351 zł
Koszty leczenia nawrotów	19 401 043 zł	59 570 946 zł	95 394 763 zł
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	19 682 282 zł	60 155 719 zł	96 000 114 zł
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	281 240 zł	584 772 zł	605 351 zł

Tab. 37. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz nowy (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	100 674 196 zł	209 328 664 zł	216 695 069 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	99 991 684 zł	207 909 538 zł	215 226 003 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	682 512 zł	1 419 126 zł	1 469 066 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	16 481 zł	34 269 zł	35 475 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	16 481 zł	34 269 zł	35 475 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	0	0	0	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	7 367 052 zł	31 098 382 zł	64 808 560 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	108 057 730 zł	240 461 316 zł	281 539 104 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	100 690 678 zł	209 362 934 zł	216 730 544 zł	■	■	■

Tab. 38. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - analiza inkrementalna (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	100 674 196 zł	209 328 664 zł	216 695 069 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	99 991 684 zł	207 909 538 zł	215 226 003 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	682 512 zł	1 419 126 zł	1 469 066 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	16 481 zł	34 269 zł	35 475 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	16 481 zł	34 269 zł	35 475 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	-281 240 zł	-584 772 zł	-605 351 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	-20 240 014 zł	-53 412 731 zł	-70 213 485 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	80 169 424 zł	155 365 430 zł	145 911 708 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	100 409 438 zł	208 778 161 zł	216 125 193 zł	■	■	■

3.3 Wariant minimalny

W scenariuszu minimalnym wykorzystano procentowy roczny wzrost zapadalności na czerniaka na podstawie danych z USA: 1,5% (USA 2015), liczbę pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA z przerzutami poniżej 1 mm równą [redacted] odsetek pacjentów z mutacją BRAF zgodny z wariantem podstawowym.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku z uwzględnieniem kosztów leczenia nawrotów wyniosą 18,0 mln zł w I roku, 54,3 mln zł w II roku oraz 85,6 mln zł w III roku analizy (Tab. 39).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia z perspektywy NFZ pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie 98,8 mln zł w I roku, 216,1 mln zł w II roku oraz 248,5 mln zł w III roku refundacji, przy czym koszt terapii skojarzonej wyniesie odpowiednio 92,1 mln zł, 187,8 mln zł i 190,3 mln zł (Tab. 40). Analiza inkrementalna wskazuje na wzrost wydatków NFZ o 73,3 mln zł w I roku, 139,2 mln zł w II roku oraz 127,6 mln zł w III roku refundacji (Tab. 41).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia z perspektywy NFZ pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie [redacted]

Analiza inkrementalna wykazała, że w scenariuszu nowym mniej pacjentów doświadczy nawrotu choroby w porównaniu ze scenariuszem podstawowym: [redacted]

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ i zestawiono je w Tab. 42 - Tab. 44.

Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz istniejący (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	0	0	0
Koszt terapii skojarzonej	0	0	0
Pozostałe koszty programu lekowego	0	0	0
Koszty poza programem lekowym	0	0	0
Koszt działań niepożądanych	0	0	0
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	257 231 zł	524 752 zł	531 611 zł
Koszty leczenia nawrotów	17 744 817 zł	53 788 725 zł	85 038 491 zł
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	18 002 048 zł	54 313 477 zł	85 570 102 zł
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	257 231 zł	524 752 zł	531 611 zł

Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz nowy (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	92 080 058 zł	187 843 318 zł	190 298 786 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	91 455 809 zł	186 569 850 zł	189 008 671 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	624 249 zł	1 273 468 zł	1 290 115 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	14 513 zł	29 607 zł	29 994 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	14 513 zł	29 607 zł	29 994 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	0	0	0	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	6 738 146 zł	28 179 015 zł	58 131 361 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	98 832 717 zł	216 051 939 zł	248 460 140 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	92 094 571 zł	187 872 924 zł	190 328 780 zł	■	■	■

Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - analiza inkrementalna (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	92 080 058 zł	187 843 318 zł	190 298 786 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	91 455 809 zł	186 569 850 zł	189 008 671 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	624 249 zł	1 273 468 zł	1 290 115 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	14 513 zł	29 607 zł	29 994 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	14 513 zł	29 607 zł	29 994 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	-257 231 zł	-524 752 zł	-531 611 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	-18 512 180 zł	-48 126 110 zł	-62 224 895 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	73 325 160 zł	139 222 062 zł	127 572 273 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	91 837 340 zł	187 348 173 zł	189 797 168 zł	■	■	■

Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz istniejący (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	0	0	0
Koszt terapii skojarzonej	0	0	0
Pozostałe koszty programu lekowego	0	0	0
Koszty poza programem lekowym	0	0	0
Koszt działań niepożądanych	0	0	0
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	257 231 zł	524 752 zł	531 611 zł
Koszty leczenia nawrotów	17 744 856 zł	53 788 812 zł	85 038 588 zł
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	18 002 088 zł	54 313 563 zł	85 570 199 zł
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	257 231 zł	524 752 zł	531 611 zł

Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz nowy (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	92 080 058 zł	187 843 318 zł	190 298 786 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	91 455 809 zł	186 569 850 zł	189 008 671 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	624 249 zł	1 273 468 zł	1 290 115 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	15 074 zł	30 752 zł	31 154 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	15 074 zł	30 752 zł	31 154 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	0	0	0	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	6 738 157 zł	28 179 047 zł	58 131 407 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	98 833 289 zł	216 053 116 zł	248 461 347 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	92 095 132 zł	187 874 069 zł	190 329 940 zł	■	■	■

Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - analiza inkrementalna (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	92 080 058 zł	187 843 318 zł	190 298 786 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	91 455 809 zł	186 569 850 zł	189 008 671 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	624 249 zł	1 273 468 zł	1 290 115 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	15 074 zł	30 752 zł	31 154 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	15 074 zł	30 752 zł	31 154 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	-257 231 zł	-524 752 zł	-531 611 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	-18 512 208 zł	-48 126 165 zł	-62 224 946 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	73 325 693 zł	139 223 153 zł	127 573 382 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	91 837 901 zł	187 349 318 zł	189 798 328 zł	■	■	■

3.4 Wariant maksymalny

W scenariuszu maksymalnym wartość procentowego rocznego wzrostu zapadalności na czerniaka wyznaczono na podstawie danych dla Wielkiej Brytanii z lat 2003-2015 i wyniósł on 4,15%. (UK 2015) Liczba pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA z przerzutami poniżej 1 mm przyjęto jako [REDACTED]

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku z uwzględnieniem kosztów leczenia nawrotów wyniosą 24,1 mln zł w I roku, 74,0 mln zł w II roku oraz 118,5 mln zł w III roku analizy (Tab. 45).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia z perspektywy NFZ pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie 132,4 mln zł w I roku, 296,1 mln zł w II roku oraz 348,8 mln zł w III roku refundacji, przy czym koszt terapii skojarzonej wyniesie odpowiednio 123,4 mln zł, 257,8 mln zł i 268,9 mln zł (Tab. 46). Analiza inkrementalna wskazuje na wzrost wydatków NFZ o 98,3 mln zł w I roku, 191,4 mln zł w II roku oraz 181,3 mln zł w III roku refundacji (Tab. 47).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia z perspektywy NFZ pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku [REDACTED]

Analiza inkrementalna wykazała, że w scenariuszu nowym mniej pacjentów doświadczy nawrotu choroby w porównaniu ze scenariuszem podstawowym: [REDACTED]

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ i zestawiono je w Tab. 48 - Tab. 50.

Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz istniejący (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	0	0	0
Koszt terapii skojarzonej	0	0	0
Pozostałe koszty programu lekowego	0	0	0
Koszty poza programem lekowym	0	0	0
Koszt działań niepożądanych	0	0	0
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	344 690 zł	720 248 zł	751 115 zł
Koszty leczenia nawrotów	23 778 055 zł	73 255 147 zł	117 793 059 zł
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	24 122 745 zł	73 975 395 zł	118 544 174 zł
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	344 690 zł	720 248 zł	751 115 zł

Tab. 46. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz nowy (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	123 387 277 zł	257 824 161 zł	268 873 768 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	122 550 784 zł	256 076 264 zł	267 050 961 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	836 494 zł	1 747 897 zł	1 822 807 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	19 448 zł	40 637 zł	42 378 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	19 448 zł	40 637 zł	42 378 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	0	0	0	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	9 029 116 zł	38 207 293 zł	79 869 602 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	132 435 841 zł	296 072 091 zł	348 785 748 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	123 406 725 zł	257 864 798 zł	268 916 147 zł	■	■	■

Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - analiza inkrementalna (perspektywa NFZ).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	123 387 277 zł	257 824 161 zł	268 873 768 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	122 550 784 zł	256 076 264 zł	267 050 961 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	836 494 zł	1 747 897 zł	1 822 807 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	19 448 zł	40 637 zł	42 378 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	19 448 zł	40 637 zł	42 378 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	-344 690 zł	-720 248 zł	-751 115 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	-24 806 321 zł	-65 718 196 zł	-86 858 516 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	98 255 714 zł	191 426 354 zł	181 306 516 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	123 062 035 zł	257 144 551 zł	268 165 031 zł	■	■	■

Tab. 48. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz istniejący (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	0	0	0
Koszt terapii skojarzonej	0	0	0
Pozostałe koszty programu lekowego	0	0	0
Koszty poza programem lekowym	0	0	0
Koszt działań niepożądanych	0	0	0
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	344 690 zł	720 248 zł	751 115 zł
Koszty leczenia nawrotów	23 778 107 zł	73 255 266 zł	117 793 196 zł
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	24 122 797 zł	73 975 513 zł	118 544 311 zł
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	344 690 zł	720 248 zł	751 115 zł

Tab. 49. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz nowy (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	123 387 277 zł	257 824 161 zł	268 873 768 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	122 550 784 zł	256 076 264 zł	267 050 961 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	836 494 zł	1 747 897 zł	1 822 807 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	20 200 zł	42 208 zł	44 017 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	20 200 zł	42 208 zł	44 017 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	0	0	0	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	9 029 131 zł	38 207 336 zł	79 869 666 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	132 436 608 zł	296 073 706 zł	348 787 452 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	123 407 477 zł	257 866 370 zł	268 917 786 zł	■	■	■

Tab. 50. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - analiza inkrementalna (perspektywa wspólna).

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów wchodzących do PL	■	■	■	■	■	■
Populacja pacjentów przyjmujących terapię standardową	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez nawrotu	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotem	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt programu lekowego	123 387 277 zł	257 824 161 zł	268 873 768 zł	■	■	■
Koszt terapii skojarzonej	122 550 784 zł	256 076 264 zł	267 050 961 zł	■	■	■
Pozostałe koszty programu lekowego	836 494 zł	1 747 897 zł	1 822 807 zł	■	■	■
Koszty poza programem lekowym	20 200 zł	42 208 zł	44 017 zł	■	■	■
Koszt działań niepożądanych	20 200 zł	42 208 zł	44 017 zł	■	■	■
Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej	-344 690 zł	-720 248 zł	-751 115 zł	■	■	■
Koszty leczenia nawrotów	-24 806 359 zł	-65 718 272 zł	-86 858 588 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia z uwzględnieniem kosztów nawrotów	98 256 428 zł	191 427 850 zł	181 308 082 zł	■	■	■
Całkowite koszty leczenia bez uwzględnienia kosztów nawrotów	123 062 787 zł	257 146 122 zł	268 166 670 zł	■	■	■

3.5 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym wartość RDI wyznaczono na podstawie wartości median dawek dabrafenibu i trametynibu opublikowanych w badaniu COMBI-AD (zamiast opierania się na wartościach średnich; Tab. 51).

Tab. 51. Testowana w ramach analizy wrażliwości wartość RDI.

Substancja czynna	Mediana dawki	RDI
Dabrafenib	██████████	██████████
Trametynib	██████████	██████████

Analiza bez uwzględnienia RSS

Wykazano, iż w omawianym scenariuszu analizy wrażliwości wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) we wnioskowanym wskazaniu związane jest ze wzrostem nakładów budżetowych (o 91,1 mln zł w I roku, 178,2 mln zł w II roku oraz 169,5 mln zł w III roku refundacji w wariancie z RSS), przy czym zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego wynosi 13,6%, 14,7% oraz 16,2% odpowiednio w I, II i III roku refundacji (Tab. 52).

Analiza z uwzględnieniem RSS

Wykazano, iż w omawianym scenariuszu analizy wrażliwości wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) we wnioskowanym wskazaniu związane jest ze wzrostem nakładów budżetowych ██████████

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników dla analizy z perspektywy NFZ i zostały przedstawione w Tab. 53.

Wyniki w tabelach poniżej zawierają wyniki uwzględniające lub nie uwzględniające kosztów nawrotów.

Tab. 52. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 3 lat - analiza wrażliwości (perspektywa NFZ).

Wariant	Wynik inkrementalny, I rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)	Wynik inkrementalny, II rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)	Wynik inkrementalny, III rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)
Analiza bez RSS									
Sc. podst.+*	80 168 841 zł	-	-	155 364 215 zł	-	-	145 910 446 zł	-	-
A +*	91 140 747 zł	10 971 906	13,69%	178 177 751 zł	22 813 536	14,68%	169 526 804 zł	23 616 358	16,19%
Sc. podst.-*	100 408 825 zł	-	-	208 776 885 zł	-	-	216 123 872 zł	-	-
A -*	111 380 731 zł	10 971 906	10,93%	231 590 421 zł	24 855 013	11,91%	239 740 231 zł	25 840 120	11,96%
Analiza z RSS									
Sc. podst.+*	████████	█	█	████████	█	█	████████	█	█
A +	████████	██████	██████	████████	██████	██████	████████	██████	██████
Sc. podst.-*	████████	█	█	████████	█	█	████████	█	█
A -	████████	██████	██████	████████	██████	██████	████████	██████	██████

* „+” i „-” oznaczają odpowiednio uwzględnienie lub nie kosztów nawrotów

Tab. 53. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 3 lat - analiza wrażliwości (perspektywa wspólna).

Wariant	Wynik inkrementalny, I rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)	Wynik inkrementalny, II rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)	Wynik inkrementalny, III rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)
Analiza bez RSS									
Sc. podst.+*	80 169 424 zł	-	-	155 365 400 zł	-	-	145 911 708 zł	-	-
A +*	91 141 330 zł	10 971 906	13,69%	178 178 966 zł	22 813 536	14,68%	169 528 067 zł	23 616 359	16,19%
Sc. podst.-*	100 409 438 zł	-	-	208 778 161 zł	-	-	216 125 193 zł	-	-
A -*	111 381 344 zł	10 971 906	10,93%	231 591 698 zł	22 813 537	10,93%	239 741 552 zł	23 616 359	10,93%
Analiza z RSS									
Sc. podst.+*	████████	█	█	████████	█	█	████████	█	█
A +	████████	██████	██████	████████	██████	██████	████████	██████	██████
Sc. podst.-*	████████	█	█	████████	█	█	████████	█	█

A -																		
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

* „+” i „-” oznaczają odpowiednio uwzględnienie lub nie kosztów nawrotów

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analizę kosztów terapii skojarzonej przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej w horyzoncie 3 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanych leków, koszty programu lekowego, koszty poza programem lekowym (koszty leczenia zdarzeń niepożądanych), koszty terapii standardowej oraz koszty leczenia nawrotów. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym w którym brak jest refundacji leczenia adjuwantowego terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem wobec czego wszyscy pacjenci poddani są terapii standardowej, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których terapia skojarzona jest refundowana i poddani są jej wszyscy pacjenci. Definicje poszczególnych scenariuszy różnią się liczebnością populacji docelowej. W analizie przedstawiono wariant, w którym terapia adjuwantowa jest refundowana w grupie B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.

Obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej oparto o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów o zapadalności na czerniaka złośliwego oraz odsetki ograniczające tę populację do odpowiadającej wskazaniu odnalezione w literaturze oraz zaczerpnięte od ekspertów klinicznych. Koszty terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2019. Koszty leczenia w ramach terapii standardowej (obserwacji) oszacowano w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów, natomiast koszty leczenia nawrotów na podstawie wyników modelu ekonomicznego.

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego** z perspektywy **NFZ**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla scenariusza **minimalnego** z perspektywy **NFZ**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla scenariusza **maksymalnego** z perspektywy **NFZ**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego** z perspektywy **wspólnej**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla scenariusza **minimalnego** z perspektywy **wspólnej**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla scenariusza **maksymalnego** z perspektywy **wspólnej**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

Różnice kosztów między perspektywami NFZ a wspólną są bardzo nieznaczne. Wynika to z faktu wnioskowania o refundację omawianej terapii w ramach programu lekowego, a co za tym idzie większość kosztów jest identyczna z perspektywy NFZ i wspólnej.

Na niepewność oszacowań liczebności populacji wpływa brak opublikowanych polskich danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Odsetek ten przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych i dane literaturowe dla innych krajów, a niepewność oszacowania zaadresowano w analizie scenariuszowej, uwzględniając różne odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia adjuwantowego terapią skojarzoną.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

Zgodnie z wnioskiem refundacja terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) ma się odbywać w ramach istniejącego programu lekowego leczenia czerniaka (PL B.72). W związku z tym pozytywna decyzja o finansowaniu omawianej technologii we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje znaczących zmian organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych, gdyż terapia będzie realizowana w tych samych ośrodkach co terapia w ramach istniejącego programu lekowego.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytocznych oceny technologii medycznych AOTMiT 2016.

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?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

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

Tak.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy pacjentów.

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

Technologia ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Tak, jest to pierwsza zarejestrowana terapia adjuwantowa w omawianym wskazaniu, zatem stanowi ona odpowiedź dla pacjentów, którzy aktualnie nie mają dostępnej żadnej innej metody leczenia.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Jak każde leczenie, terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) może być niezaakceptowana przez poszczególnych pacjentów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/ przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAG?

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.

6 Wnioski

Pozytywna decyzja o finansowaniu terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®]) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia adjuwantowego czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III po całkowitej resekcji będzie się wiązała ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, ale zapewni dostęp do terapii dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów, dla których aktualnie nie jest dostępna żadna refundowana technologia medyczna o udowodnionej skuteczności w wnioskowanym wskazaniu, a poddani są oni jedynie obserwacji. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zastosowanie terapii adjuwantowej wiąże się ze zwiększeniem odsetka pacjentów bez nawrotów i wydłużeniem okresu bez nawrotu choroby, co skutkuje oszczędnościami wynikającymi z redukcji kosztów leczenia nawrotów w porównaniu z terapią standardową.

Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych.

7 Aneks

7.1 Proponowana treść programu lekowego

Załącznik B.72.

LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM (ICD-10 C43)

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

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------


<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

		
--	--	---

7.2 Populacja - nawroty

Na podstawie badania COMBI-AD obliczono populacje pacjentów, którzy w kolejnych latach leczenia/po leczeniu adjuwantowym lub terapią standardową (grupa kontrolna z badania) nie osiągną lub osiągną nawrót choroby. Odsetki pacjentów w stanie RFS w kolejnych latach przedstawia poniższa tabela.

Tab. 54. Wyniki RFS badania COMBI-AD w kolejnych latach. (COMBI-AD)

Rok	RFS	
	Grupa kontrolna	Grupa leczona terapią skojarzoną
1	56%	88%
2	44%	67%
3	39%	58%

Na podstawie odsetków z badania wyznaczono skumulowane liczebności populacji bez nawrotów i nawrotami w obu grupach. W 3-letnim horyzoncie analizy, dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, wyniki przedstawiono w Tab. 55. Analogicznie wyznaczano liczebności w scenariuszach minimalnym i maksymalnym, wyniki zamieszczono w rozdziale 3.

Tab. 55. Liczebność populacji bez nawrotu i z nawrotem w grupach terapii skojarzonej i grupie kontrolnej, dla populacji w scenariuszu podstawowym analizy.

Rok	Liczba pacjentów, która nie osiągnęła nawrotu		Liczba pacjentów, która osiągnęła nawrót	
	Terapia skojarzona	Terapia standardowa	Terapia skojarzona	Terapia standardowa
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■

7.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 56. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 27 lutego 2019 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
• oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
o obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;	Rozdział 2.1.1
o docelowej, wskazanej we wniosku;	Rozdział 2.1.2
o w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.3
• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 2.1.4

<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.8
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.5.1.1
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umozliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdział 2.5.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umozliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rysunków

- Ryc. 1. Zapadalność na czerniaka złośliwego w Polsce w latach 2005-2016 (KRN) oraz prognoza na lata 2017-2022 (3,5% wzrost rocznej zapadalności, Sachetto 2018)... 13
- Ryc. 2. Tabela z protokołu badania COMBI-AD zawierająca wartości średnich dawek dziennych. 20
- Ryc. 3. Tabela z protokołu badania COMBI-AD zawierająca wartości median dawek dziennych. 31

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.....	7
Tab. 2. Odsetek pacjentów z NDRP oprócz raka płaskonabłonkowego. (Szczeklik 2016, ACS)	10
Tab. 3. Odsetek pacjentów w stadium IIIB i IV raka płuc. (Wójcik 2009, Bami 2015, Chmielewska 2001)	11
Tab. 4. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	11
Tab. 5. Etapy wyznaczania liczebności populacji docelowej.....	13
Tab. 6. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	14
Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	15
Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	15
Tab. 10. Zestawienie arkuszy zawartych w modelu dołączonym do niniejszej analizy.	16
Tab. 11. Ceny opakowań leków w terapii skojarzonej z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę mechanizmu RSS.	18
Tab. 12. Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem bez RSS (Obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2019)	19
Tab. 13. Koszt terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z uwzględnieniem mechanizmu RSS na podstawie danych wnioskodawcy.....	19
Tab. 14. Współczynnik względnej intensywności dawki (RDI).	20
Tab. 15. Koszt porady ambulatoryjnej (Załącznik 1k 7/2019/DGL).	21
Tab. 16. Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ i 64/2018/DSOZ) oraz w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 11/2019/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego dabrafenibu + trametynibu.	21
Tab. 17. Wycena świadczenia kontraktowanego odrębnie - badanie wykrywające mutację BRAF V600 (Załącznik 1 11/2019/DSOZ).	22
Tab. 18. Wycena świadczeń specjalistycznych (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).....	22
Tab. 19. Podsumowanie średniego kosztu diagnostyki w ramach kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym. (AE 2019)	23
Tab. 20. Oszacowanie kosztów świadczeń kosztochłonnych i kontraktowanych odrębnie. (AE 2019)	23
Tab. 21. Działania niepożądane ≥ 3 stopnia oraz koszty ich leczenia. (AE 2019)	25
Tab. 22. Koszt za DDD leków przeciwnadciśnieniowych niezłożonych. (AE 2019)	25
Tab. 23. Założenia dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej przyjęte na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych. (AE 2019)	26

Tab. 24. Wycena porad ambulatoryjnych i badań kontrolnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).....	27
Tab. 25. Wycena świadczeń kosztochłonnych (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).	27
Tab. 26. Zestawienie wyników modelu ekonomicznego dla kosztów leczenia nawrotów z podziałem na nawroty lokalne i przerzuty odległe, w horyzoncie czasowym 1, 2 i 3 lat z uwzględnieniem RSS (koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta całej populacji).	28
Tab. 27. Zestawienie wyników modelu ekonomicznego dla kosztów leczenia nawrotów z podziałem na nawroty lokalne i przerzuty odległe, w horyzoncie czasowym 1, 2 i 3 lat bez uwzględniania RSS (koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta całej populacji).	28
Tab. 28. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	30
Tab. 29. Zestawienie liczebności populacji docelowych w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego.	30
Tab. 30. Zestawienie liczebności populacji włączonych do programu lekowego w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego.....	30
Tab. 31. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	31
Tab. 32. Tabelaryczne podsumowanie założeń analizy wpływu na budżet.	31
Tab. 33. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz istniejący (perspektywa NFZ)	34
Tab. 34. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz nowy (perspektywa NFZ).....	35
Tab. 35. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - analiza inkrementalna (perspektywa NFZ).	36
Tab. 36. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz istniejący (perspektywa wspólna).	37
Tab. 37. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - scenariusz nowy (perspektywa wspólna).	38
Tab. 38. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - analiza inkrementalna (perspektywa wspólna).	39
Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz istniejący (perspektywa NFZ)	41
Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz nowy (perspektywa NFZ)	42
Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - analiza inkrementalna (perspektywa NFZ)	43
Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz istniejący (perspektywa wspólna).....	44
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - scenariusz nowy (perspektywa wspólna).....	45
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - analiza inkrementalna (perspektywa wspólna).....	46
Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz istniejący (perspektywa NFZ)	48

Tab. 46. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz nowy (perspektywa NFZ)	49
Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - analiza inkrementalna (perspektywa NFZ).....	50
Tab. 48. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz istniejący (perspektywa wspólna).....	51
Tab. 49. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - scenariusz nowy (perspektywa wspólna).....	52
Tab. 50. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - analiza inkrementalna (perspektywa wspólna)	53
Tab. 51. Testowana w ramach analizy wrażliwości wartość RDI.	54
Tab. 52. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 3 lat - analiza wrażliwości (perspektywa NFZ).....	55
Tab. 53. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 3 lat - analiza wrażliwości (perspektywa wspólna)	55
Tab. 54. Wyniki RFS badania COMBI-AD w kolejnych latach. (COMBI-AD)	70
Tab. 55. Liczebność populacji bez nawrotu i z nawrotem w grupach terapii skojarzonej i grupie kontrolnej, dla populacji w scenariuszu podstawowym analizy.	70
Tab. 56. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	70

Bibliografia

- AB 2018** [Redacted]
- ACS** American Cancer Society, About Non-Small Cell Lung Cancer, <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf> [dostęp: 19.02.2019]
- AE 2019** [Redacted]
- Alecensa 148** Analiza wpływu na budżet. Alektynib (Alecensa[®]) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotyńbem, Wersja 2.0. Kraków 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Barlesi 2016** Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J., Lena, H., ... & Escande, F. (2016). Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*, 387(10026), 1415-1426.
- Barni 2015** Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Chmielewska 2001** Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. 51(3):233-240.
- ChPL Mekinist** Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist
- ChPL Tafinlar** Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar
- COMBI-AD** Long G, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalá 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 RKirkwood J. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1813-1823.
- EORTC 2016** Garbe, C., Peris, K., Hauschild, A., Saiag, P., Middleton, M., Bastholt, L., ... & Pehamberger, H. (2016). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2016. *European Journal of Cancer*, 63, 201-217.
- Gos 2014** Gos, A., Jurkowska, M., van Akkooi, A., Robert, C., Kosela-Paterczyk, H., Koljenović, S., ... & Verhoef, C. (2014). Molecular characterization and patient outcome of melanoma nodal metastases and an unknown primary site. *Annals of surgical oncology*, 21(13), 4317-4323.
- KRN 2016** Raporty, Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 19.02.2019]

Ługowska 2012	I. Ługowska, M. Szkultecka-Dębek, A. Sozańska-Solak, M. Ziobro, P.J. Wysocki, E. Barszcz, M. Jakubczyk, M. Niewada, P. Rutkowski: “Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs”, <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> , 2012, 2, s. 41-47
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski, 2015 http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp 28.09.2018]
Obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-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
Sacchetto 2018	Sacchetto L, et al., Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe, <i>European Journal of Cancer</i> (2018), https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.024
Szczeklik 2016 UK 2015	Gajewski P, Szczeklik A. <i>Interna Szczeklika 2016</i> . MP Kraków 2016. https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer/incidence#heading=Two [dostęp 02.10.2018]
USA 2015	https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html [dostęp 20.10.2018]
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)
Wójcik 2009	Wójcik E, Rychlik U, Stasiak Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. <i>Prz. Lek.</i> 66(8):424-432.
Załącznik 1 11/2019/DSOZ	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 11/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2019 r.
Załącznik 1 74/2018/DSOZ	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r.
Załącznik 1b 22/2018/DSOZ	Załącznik 1b do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r.
Załącznik 1 (1j) 9/2019/DGL	Załącznik 1 (1j) do Zarządzenia nr 9/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2019 r.
Załącznik 1k 7/2019/DGL	Załącznik 1k do Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r.
Załącznik 1l 7/2019/DGL	Załącznik 1l do Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r.
Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ	Załącznik 1 (5a) do Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.
Załącznik 6 80/2014/DGL	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych. Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

**Zarządzenie
22/2018/DSOZ**

Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna