

Analiza Wpływu na Budżet

BRAFTOVI[®] (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI[®] (binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy



Konflikt interesów



Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 listopada 2018 r.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	10
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka	14
3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją.....	15
4 Perspektywa analizy	19
5 Horyzont czasowy	20
6 Porównywane scenariusze	21
7 Populacja docelowa.....	22
7.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	22
7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	22
7.2.1 Oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych	23
7.2.2 Oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych NFZ.....	26
7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29
7.4 Podział rynku w porównywanych scenariuszach	29
7.4.1 Scenariusz istniejący.....	29
7.4.2 Scenariusz nowy.....	33
7.5 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego	34
8 Analiza kosztów	39
8.1 Koszty jednostkowe leków.....	39
8.1.1 EncoBini.....	39
8.1.2 Komparatory	41
8.2 Koszty lekowe na miesiąc terapii	42
8.2.1 EncoBini.....	42
8.2.2 Komparatory	43

8.3	Koszty administracji (podania) leków.....	44
8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	44
8.5	Koszty diagnostyki i monitorowania	47
9	Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu	47
9.1	Analiza podstawowa	47
9.2	Analiza wrażliwości	49
10	Wyniki analizy wpływu na budżet	50
10.1	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	50
10.2	Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy	51
10.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	51
10.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	54
10.3	Wyniki analizy wpływu na budżet: warianty skrajne – minimalny i maksymalny	58
10.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	58
10.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	60
10.4	Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości	62
10.4.1	Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS	62
10.4.2	Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS	65
10.5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	67
11	Aspekty etyczne i społeczne.....	67
12	Ograniczenia analizy	68
13	Dyskusja	70
14	Wnioski końcowe	72
15	Załączniki.....	73
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	73
15.2	Badanie ankietowe	73
	Spis tabel.....	80
	Spis wykresów.....	82
	Piśmiennictwo	83

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza Kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Best Standard of Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DDD	Dzienna dawka leku (z ang. <i>Daily Drug Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EncoBini	Schemat terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
GGT	Gamma-glutamylotransferaza
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
kaps.	kapsułki
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PPP	Perspektywa płatnika
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
tab.	tabletki

Streszczenie

Cel

Analizę przeprowadzono w celu określenia wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib) w ramach wskazania refundacyjnego, obejmującego leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- BRAFTOVI® – kapsułki, 42 kaps. a 75 mg (kod EAN: 3573994003946),
- BRAFTOVI® – kapsułki, 28 kaps. a 50 mg (kod EAN: 3573994003939),
- MEKTOVI® – tabletki, 84 tab. a 15 mg (kod EAN: 3573994003922),

w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Raport został wykonany na zlecenie Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analiza została przeprowadzona z perspektywy ekonomicznej płatnika publicznego – NFZ (PPP), która w obliczu minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie leczenia czerniaka została uznana za równoważną

perspektywie wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- w **scenariuszu istniejącym**, w którym zakłada się, że w latach przyjętego horyzontu czasowego, refundowane leki utrzymają aktualny status refundacyjny, natomiast produkty lecznicze BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® nie będą finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz istniejący zakłada wzrost liczebności populacji docelowej, który został wyznaczony w oparciu o historyczne dane refundacyjne dabrafenibu oraz wemurafenibu, czyli dwóch leków wchodzących w skład refundowanych obecnie terapii skojarzonych w tym wskazaniu.
- w **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się wprowadzenie refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a jako datę wprowadzenia refundacji przyjęto styczeń 2020 r. Refundowana terapia skojarzona tymi lekami częściowo zastąpi refundowane w tym samym wskazaniu terapie skojarzone dabrafenibem i trametynibem oraz wemurafenibem i kobimetynibem, wobec czego zmianie ulegną odsetki pacjentów obecnie stosujących te leki.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego.

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami

w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął pierwsze cztery lata kalendarzowe od prognozowanej daty wprowadzenia refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI®, tj. przedział czasowy od 01.2020 do 12.2023 r., odpowiadający okresowi trwania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych (po 2 lata każda).

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem oraz udziały poszczególnych leków zostały wyznaczone w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych.

Obecnie produkty lecznicze BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® nie są finansowane ze środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakładające utworzenie programu lekowego dla terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 u dorosłych pacjentów. Produkt BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® utworzyłyby dwie nowe grupy limitowe. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011, Art. 14*), byłyby one dostępne dla pacjentów bezpłatnie. Wraz z wnioskiem proponowane jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), [REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, a także związane z leczeniem czerniaka koszty świadczeń opieki zdrowotnej (diagnostyki i monitorowa-

nia). Cenę zbytu netto enkorafenibu oraz binimetynibu otrzymano od Wnioskodawcy. Ceny efektywne komparatorów (dabrafenibu, trametynibu, wemurafenibu oraz kobimetynibu) zaczerpnięto z komunikatów DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków. Koszty nielekowe oszacowano na podstawie załączników do zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Na analizę wpływu na budżet składają się analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMIT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 231 osób w aktualnym roku kalendarzowym (2018 r.). Korzystając z danych o liczbie unikalnych pacjentów, którym wydano lek w ramach

programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600 wyznaczono prognozę wzrostu populacji docelowej w czteroletnim horyzoncie analizy. Prognozowana liczebność populacji wynosi:

[REDACTED]

W wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym prognozuje się, że w ramach wnioskowanego programu lekowego, leczeniem terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem zostanie objętych:

[REDACTED]

Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W wariantcie podstawowym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją enkorafenibu i binimetynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED] w pierwszych czterech latach refundacji (01.2020-12.2023). W łącznym horyzoncie pierwszych czterech lat refundacji produktów BRAFTOVI®, MEKTOVI®, wydatki inkrementalne wynoszą [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® wynosi kolejno [REDACTED]

[REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

[REDACTED]

W wariantach skrajnych: minimalnym i maksymalnym, prognozowane wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach refundacji [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W wariantcie podstawowym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją enkorafenibu i binimetynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED], w pierwszych czterech latach refundacji (01.2020-12.2023). W łącznym horyzoncie pierwszych czterech lat refundacji produktów BRAFTOVI®, MEKTOVI®, wydatki inkrementalne wynoszą [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® wynosi kolejno [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

W wariantach skrajnych: minimalnym i maksymalnym, prognozowane wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach refundacji [REDAKTED]

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej wpływu na budżet: w każdym roku refundacji należy oczekiwać [REDAKTED]

Dodatkowe wydatki w scenariuszu nowym względem obecnego wahają się w zakresie:

- W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego RSS: [REDAKTED] w 4-letnim horyzoncie analizy [REDAKTED]
- W wariantcie bez uwzględnienia RSS: [REDAKTED] w 4-letnim horyzoncie analizy.

Wpływ na organizację świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® nie wpłynie na liczbę świadczeń opieki zdrowotnej, z których korzystają pacjenci z zaawansowaną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600. Wnioskowany program lekowy posiada analogiczny zakres

świadczeń gwarantowanych co istniejące programy lekowe B.48 oraz B.72, w ramach których refundowane są obecnie terapie anty-BRAF odpowiednio wemurafenibem i kbinimetynibem oraz dabrafenibem i trametynibem.

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że decyzja o objęciu refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib) wiązałaby się z [REDAKTED]

Wprowadzenie refundacji enkorafenibu i binimetynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego poszerzyłoby wybór terapii anty-BRAF dostępnych w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Głównymi beneficjentami refundacji terapii skojarzonej EncoBini byłiby pacjenci z szybko postępującą postacią czerniaka, która obecnie ma bardzo złe rokowania.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumentcie
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 7.1 (str. 22)
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 7.2 (str.22)
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 7.3 (str. 29)
2) oszacowanie 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, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 7.4 (str. 29)
3) oszacowanie 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;	Rozdział 10.1 (str. 50)
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 10.2 (str. 51)
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 10.2 (str. 51)
6) oszacowanie 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 oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 10.2 (str. 51)
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 10.3 (str. 58)
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Rozdział 9 (str. 47)
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdziały 7 oraz 8.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI®
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 5 (str. 20)
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 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.	Rozdział 7.4 (str. 29)
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 10.2.1 (str. 51)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 10.2.2 (str. 54)
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 3 (str. 15)
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.	nie dotyczy

ANALIZA

WPŁYWU NA BUDŻET



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib) w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskowane wskazania refundacyjne obejmują stosowanie terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem u pacjentów dorosłych chorujących na zaawansowaną (nieoperacyjną lub przerzutową) postać czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktów leczniczych BRAFTOVI oraz MEKTOVI® ze środków publicznych.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o..

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- BRAFTOVI® – kapsułki, 42 kaps. a 75 mg (kod EAN: 3573994003946),
- BRAFTOVI® – kapsułki, 28 kaps. a 50 mg (kod EAN: 3573994003939),
- MEKTOVI® – tabletki, 84 tab. a 15 mg (kod EAN: 3573994003922),

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym (*APD EncoBini 2018*). Terapia skojarzona enkorafenibem oraz binimetynibem będzie w dalszej części analizy oznaczana skrótem **EncoBini**.

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania terapii EncoBini zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi; prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla stanu obecnego (w oparciu o historyczne dane z ostatniego roku kalendarzowego) oraz dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym produkty lecznicze BRAFTOVI® i MEKTOVI® nie są refundowane ze środków publicznych) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI®),
- Ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,
- Wyznaczenie prognozy rocznych kosztów terapii dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI®, dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2016. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego.

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości (AW), w której przeprowadzono obliczenia przyjmując m.in. alternatywne dane stanowiące podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej oraz prognozę udziałów rynkowych EncoBini.

3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Aktualnie żaden ze składników terapii skojarzonej EncoBini nie podlega refundacji ze środków publicznych (*MZ 26/10/2018*).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego EncoBini® ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka skóry (*APD EncoBini 2018*). Wnioskuje się o

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

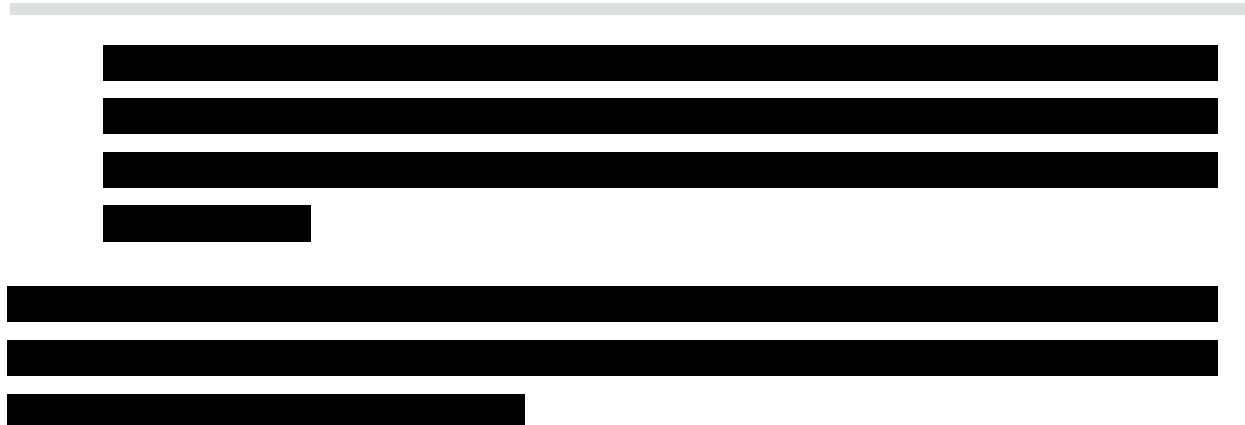
The table content is completely redacted with black bars. There are four rows of redaction, each consisting of a long horizontal bar and a shorter horizontal bar below it, suggesting a table with multiple columns.

Tabela 1 podsumowuje wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® wraz z kalkulacją cen urzędowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności).

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
	Enkorafenib	Enkorafenib	Binimetynib
Substancja czynna	Enkorafenib	Enkorafenib	Binimetynib
Dawka	50 mg	75 mg	15 mg
Postać farmaceutyczna	kapsułka	kapsułka	tabletki
Zawartość opakowania jednostkowego	28 kapsulek, kapsułka zawiera 50 mg enkorafenibu	42 kapsulek, kapsułka zawiera 75 mg enkorafenibu	84 tabletek, tabletki zawiera 15 mg binimetynibu
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■	■
Grupa limitowa ⁴⁾	■		■
Podstawa limitu	■	■	■
PDD ⁵⁾	450 mg	450 mg	90 mg
Liczba PDD w opakowaniu	3,11	7	14
Cena hurtowa / PDD	■	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■	■
Poziom odpłatności	■	■	■

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■	■	■
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	■	■	■
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	■	■	■
	Dotyczy prezentacji BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg:	Dotyczy prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg:	Dotyczy prezentacji MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg:
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	■	■	■

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ ■

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie z badania klinicznego *COLUMBUS (Dummer 2018)*.

⁵⁾ Według ceny zbytu netto.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

4 Perspektywa analizy

W analizie wyniki przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego; PPP).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w analizie obowiązkowo należy przyjąć perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku współpłacenia wytyczne AOTMiT dopuszczają perspektywę wspólną płatników (płatnik publiczny + świadczeniobiorcy) oraz świadczeniobiorców. W uzasadnionych przypadkach można uwzględnić perspektywę społeczną lub inną, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych (AOTMiT 2016).

Koszty pacjenta podczas leczenia czerniaka są minimalne (w analizie ekonomicznej [AE EncoBini 2018] nie zidentyfikowano żadnych znaczących obciążeń finansowych dla pacjentów; w szczególności, koszty leczenia w ramach programów lekowych są w całości ponoszone przez płatnika publicznego), w związku z czym uznano, że przyjęta w modelu perspektywa płatnika publicznego jest równoznaczna perspektywie łączonej płatnika i świadczeniobiorców.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

5 Horyzont czasowy

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych czterech lat od daty wprowadzenia finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych. Przyjęto, że prawdopodobną datą wprowadzenia produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® na wykaz leków refundowanych jest styczeń 2020 roku, wobec czego horyzont czasowy analizy objął przedział czasowy od 1 stycznia 2020 r. do 31 grudnia 2023 r.

W zapisach wymagań minimalnych (MZ 02/04/2012) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży, bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Przyjęcie czteroletniego horyzontu czasowego poparte jest wynikami przeprowadzonego w ramach analizy badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych. W badaniu tym eksperci uznali, że od wejścia EncoBini na rynek, do osiągnięcia zakładanych przez nich udziałów upłynęło [REDACTED]. Przyjęcie w analizie czteroletniego horyzontu czasowego pozwala na uwzględnienie obu tych wariantów w analizie.

Zgodnie z Ustawą o refundacji, w przypadku produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® pierwsze dwie decyzje o objęciu refundacją zostałyby wydane na okres dwóch lat każda (Ustawa 2011). Horyzont analizy obejmuje zatem cały okres pierwszych dwóch decyzji o objęciu refundacją wnioskowanych technologii medycznych.

6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet zestawiono dwa alternatywne scenariusze:

Scenariusz istniejący, stanowiący przedłużenie na lata 2020-23 stanu istniejącego, w którym:

- Wszystkie aktualnie refundowane technologie medyczne w programach leczenia czerniaka utrzymują obecny status refundacyjny (kategoria dostępności, zakres wskazań refundacyjnych, ceny urzędowe, poziom i limit finansowania),
- We wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkty lecznicze BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® nie będą podlegać finansowaniu ze środków publicznych,
- Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji docelowej oraz prognozowaną dla scenariusza istniejącego strukturę udziałów, zgodną z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego.

Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której:

- Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® we wskazaniu zgodnym z wnioskiem o objęcie refundacją,
- Przyjęto, że refundacja produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® będzie mieć miejsce od dnia 1 stycznia 2020,
- Wprowadzenie finansowania produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® skutkować będzie zmianami w udziałach mierzonych liczbą pacjentów leczonych daną technologią medyczną; zmiany te będą skutkiem częściowego zastępowania obecnie refundowanych terapii skojarzonych inhibitorami kinaz BRAF/MEK, czyli dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem, przez terapię skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem, przy czym łączna liczba pacjentów leczonych terapiami anty-BRAF nie ulegnie zmianie względem scenariusza istniejącego,
- Prognozowane udziały terapii skojarzonej EncoBini przyjęto w oparciu o wyniki przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych badania ankietowego.

Liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana po wydaniu decyzji w zakresie refundacji, należy ocenić poprzez przyjęcie alternatywnych założeń oraz oszacowań dla czynników w oparciu o które konstruowana jest prognoza. W celu weryfikacji wpływu przyjętych założeń na wynik końcowy, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- minimalnym,
- maksymalnym.

W Rozdziałach 7.2 i 7.4 omówiono szczegółowo założenia wariantu podstawowego, natomiast założenia wariantów minimalnego i maksymalnego przedstawiono w Rozdziale 7.5.

7 Populacja docelowa

7.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. W związku z tym oszacowanie liczebności populacji docelowej, przedstawione w Rozdziale 7.2, odnosi się również do populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”. (*PL Encobini 2018*). Zgodnie z zapisami proponowanego programu, leczeniem terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem mogą zostać objęci dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) stadiem czerniaka z mutacją BRAF V600, spełniający również dodatkowe kryteria kwalifikacji (np. zmiany nowotworowe możliwe do oceny odpowiedzi według kryteriów RECIST, sprawność w stopniu 0-1 według klasyfikacji ECOG).

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych enkorafenib oraz binimetynib (*ChPL BRAFTOVI, ChPL MEKTOVI*), są to również wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono na dwa sposoby. Pierwszy polegał na wyjściu od danych epidemiologicznych z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zachorowalno-

ści na złośliwego czerniaka skóry (ICD-10: C43), a następnie uwzględnienie kryteriów kwalifikacji do programu, na podstawie odnalezionych w literaturze parametrów epidemiologicznych. Drugim sposobem było wykorzystanie danych o ilości zrefundowanych miligramów leków w programach lekowych B.72 (dabrafenib i trametynib) oraz B.48 (wemurafenib i kobimetynib), raportowanych w sprawozdaniu z działalności NFZ za rok 2017, do wyznaczenia rocznej ilości pacjentoterapii dla terapii inhibitorami kinaz BRAF i MEK.

Uwzględnienie wszystkich kryteriów kwalifikacyjnych przy oszacowywaniu wielkości populacji jest niemożliwe ze względu na poziom skomplikowania i brak wystarczających danych statystycznych. Warto również zwrócić uwagę, że w praktyce klinicznej lekarze kierują się również innymi kryteriami doboru leczenia. Głównymi czynnikami decydującymi o wyborze pomiędzy immunoterapią, a terapią celowaną anty-BRAF jest tempo progresji choroby oraz nasilenie objawów (*Ascierto 2018, Whitman 2018*). Szybkie tempo progresji i duże nasilenie objawów przemawiają za zastosowaniem terapii celowanej anty-BRAF u pacjenta, podczas gdy immunoterapia jest preferowanym postępowaniem u pacjentów z łagodniejszym przebiegiem choroby, gdyż może ona prowadzić do całkowitego wyleczenia, kosztem trudniejszej do przewidzenia szansy uzyskania odpowiedzi (*Whitman 2018*).

W wariacie oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych zdecydowano się przedstawić szerszą od docelowej populację pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka (III lub IV stadium onkologiczne) oraz występującą mutacją BRAF V600, jej oszacowanie powtórzono również w wariacie oszacowania na podstawie danych refundacyjnych, celem porównania obu oszacowań. W wariacie tym dokonano również oszacowania populacji docelowej, zakładając przy tym, że jej liczebność będzie równa liczebności grupy pacjentów otrzymujących obecnie terapię anty-BRAF dabrafenibem + trametynibem oraz wemurafenibem + kobimetynibem. Założenie takie jest uzasadnione niewielkimi różnicami w kryteriach kwalifikacji do programów B.48, B.72 oraz wnioskowanego programu lekowego, a także analogicznym mechanizmem działania tych terapii (skojarzenie inhibitorów kinaz BRAF/MEK).

7.2.1 Oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych

W tym wariacie dokonano oszacowania liczebności populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym stadium czerniaka z występującą mutacją BRAF V600. Jest to populacja szersza niż docelowa (populację docelową szerzej opisano w poprzednim podrozdziale). Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o:

- polskie dane epidemiologiczne z rejestru KRN,

- publikacje (*Ługowska 2012* oraz *HSC 2014*) wykorzystywane we wcześniejszych analizach wnioskodawców składanych w tym wskazaniu ocenianych przez AOTMiT (*BIA Tafinlar®*, *Mekinist® 2015*, *BIA Cotelllic® 2016*),
- badanie ankietowe, przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych, którzy zajmują się leczeniem czerniaka (szczegóły dotyczące tego badania znajdują się w załączniku 15.2, str. 73).

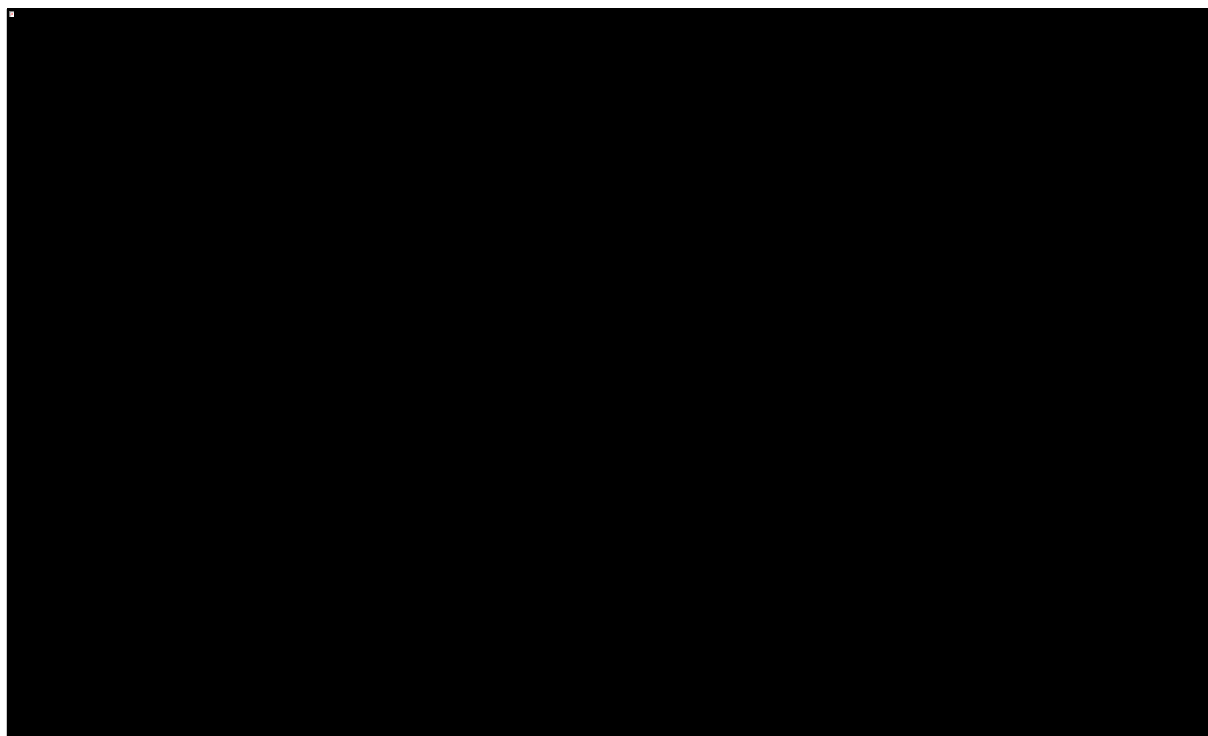
Tabela 2 przedstawia oszacowanie własne rocznej liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600 (rok 2018).

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
0	Liczba zachorowań na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43)	■	Prognoza na podstawie danych KRN (liczba osób w wieku ≥18 lat w Polsce w 2018 r.)
1	Odsetek chorych diagnozowanych pierwotnie w nieoperacyjnym stadium zaawansowania III/IV	20%	<i>Ługowska 2012</i>
	Liczba chorych diagnozowanych pierwotnie w nieoperacyjnym stadium zaawansowania III/IV	■	Obliczenia własne: ■
2	Odsetek chorych z wtórnie przerzutowym czerniakiem	10%	<i>HSC 2014</i>
	Liczba chorych z wtórnie przerzutowym czerniakiem	■	Obliczenia własne: ■ (spośród pacjentów z pierwotnym stadium I/II)
3	Łączna liczba osób z zaawansowaną (stadium III/IV) postacią czerniaka	■	Obliczenia własne: ■
4	Odsetek pacjentów z występującą mutacją genu BRAF	■	Badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych (Rozdział 15.2, str. 73)
	Liczba pacjentów z występującą mutacją genu BRAF	■	Obliczenia własne: ■
5	W tym odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600	90%	<i>HSC 2014</i>
	Liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600	■	Obliczenia własne: ■

Liczbę zachorowań rocznie na czerniaka złośliwego skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Ostatnie dostępne dane przedstawiają zachorowalność na rok 2015, dlatego w celu wyznaczenia zachorowalności aktualnej na rok 2018 dopasowano do danych historycznych wykładniczą krzywą parametryczną.

Wykres 1. Dane o zachorowalności na złośliwego czerniaka skóry z Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999-2015 oraz dopasowana do nich wykładnicza krzywa parametryczna.



Prognozowana w ten sposób ilość zachorowań na czerniaka w 2018 roku wynosi [REDACTED].

Następnym krokiem oszacowania jest wyznaczenie ilu spośród rozpoznanych przypadków czerniaka diagnozowanych jest w zaawansowanym (III nieoperacyjne lub IV) stadium choroby oraz u ilu osób z rozpoznaniem czerniaka w stadium I-II wystąpi w przyszłości progresja do zaawansowanego stadium choroby. Oszacowania tego dokonano na podstawie publikacji *Ługowska 2012* oraz *HSC 2014*, które były również używane w analizach wnioskodawców dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (*BIA Tafinlar[®], Mekinist[®] 2015*) oraz wemurafenibem i kobimetynibem (*BIA Cotellic[®] 2016*).

Pierwsza z tych publikacji, *Ługowska 2012*, przedstawia wyniki kompleksowego badania ankietowego przeprowadzonego w czterech ośrodkach w Polsce, w Warszawie, Krakowie oraz w Poznaniu. Respondenci odpowiadali na pytania z czterech kategorii dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka w Polsce, a także epidemiologii choroby. Z publikacji tej wykorzystano podany w niej odsetek pacjentów diagnozowanych w nieoperacyjnych stadiach III i IV choroby, wynoszący 20%. Otrzymano w ten sposób [REDACTED] pacjentów diagnozowanych pierwotnie z zaawansowaną postacią czerniaka.

Do pacjentów z pierwotną diagnozą w zaawansowanym stadium należy dodać pacjentów, u których początkowo zdiagnozowano wczesne stadium choroby, ale w późniejszym okresie wystąpiła progresja

do stadium zaawansowanego. Do oszacowania odsetka pacjentów, u których dojdzie do wystąpienia przerzutów wykorzystano publikację *HSC 2014*. Publikacja ta opisuje wyniki raportu przeprowadzonego na zlecenie NIHR (National Institute for Health Research) dotyczącego stosowania terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem. Na podstawie tej publikacji przyjęto, że u 10% pacjentów z czerniakiem dojdzie do przerzutów. Po doliczeniu 10% pacjentów spośród [] zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach zaawansowania ([] pacjentów) do pacjentów z pierwotnie zaawansowanym stadium ([] pacjentów), łączna liczebność populacji z zaawansowanym czerniakiem wynosi [] pacjentów.

Ostatni krok oszacowania polega na wyznaczeniu ilu spośród pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka posiada mutację genetyczną BRAF V600. Oszacowanie to odbywa się dwuetapowo, najpierw poprzez wyznaczenie odsetka pacjentów z mutacją BRAF – przyjęto wartość [] jako średnią z odpowiedzi podanych przez ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym (rozdział 15.2, str. 73), a następnie poprzez wyznaczenie u ilu z tych pacjentów jest to mutacja typu BRAF V600. Ponownie skorzystano z raportu *HSC 2014*, który podaje, że około 90% mutacji BRAF jest typu BRAF V600. Uwzględnienie tych odsetków ([] oraz 90%) prowadzi do wyznaczenia liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600 na 2018 r. w wysokości [] pacjentów.

7.2.2 Oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych NFZ

Liczebność populacji docelowej wyznaczono korzystając z Sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. Od 2016 roku podawane są w nich dane dotyczące ilości zrefundowanych miligramów leków dostępnych w programach lekowych refundowanych przez NFZ. W analizie skorzystano z danych za ostatni pełny rok kalendarzowy (2017, *UR/15/2018/III*) dotyczących refundacji w programach lekowych związanych z terapią czerniaka, czyli programu B.48 (leki kobimetynib i wemurafenib) oraz B.72 (dabrafenib i trametynib). Wykorzystane dane przedstawiono w Tabela 3.

Tabela 3. Oszacowanie ilości pacjentoterapii w programach lekowych związanych z terapią czerniaka w 2017 roku na podstawie danych ze Sprawozdania z działalności NFZ.

Lek	Program lekowy	Zrefundowanych miligramów	DDD [mg]	Dawka roczna ¹⁾ [mg]	Pacjentoterapii
Dabrafenib	B.72	14 184 555	300	109 500	130
Trametynib	B.72	59 062	2	730	81
Wemurafenib	B.48	67 426 800	1920	700 800	96
Kobimetynib	B.48	25 290 681	60	21 900	33

¹⁾ Obliczona jako DDD * 365.

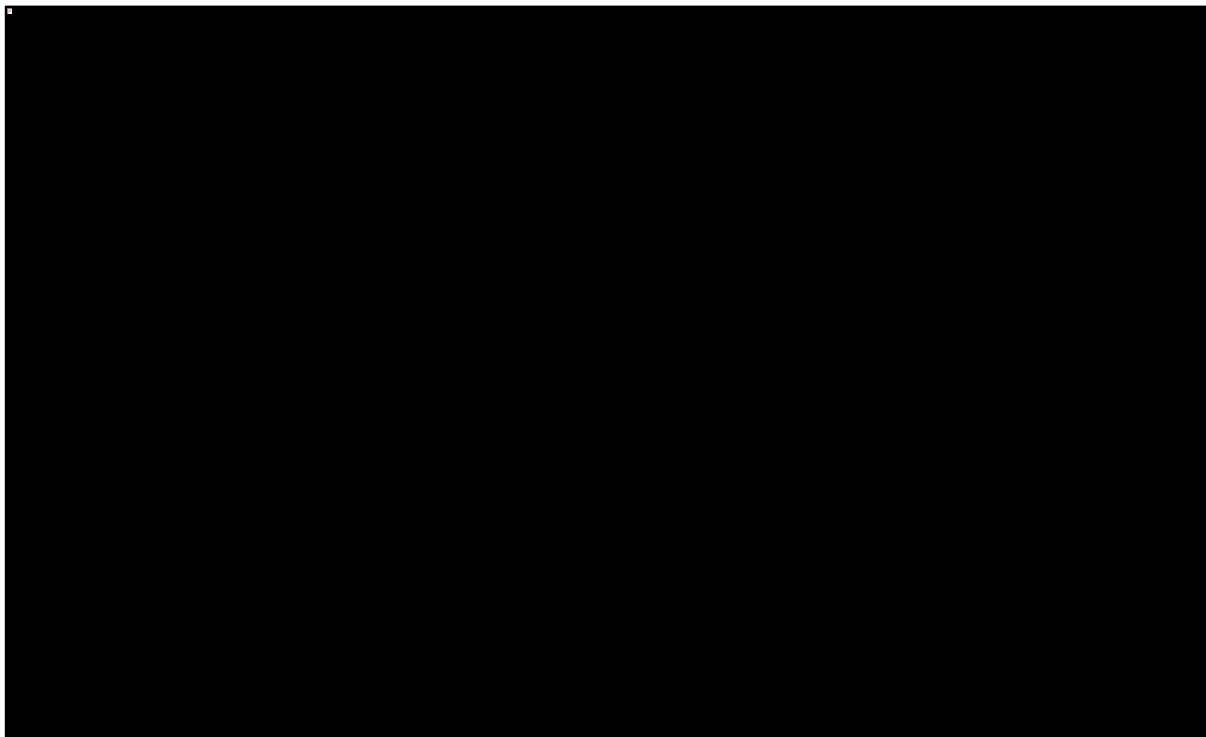
Na potrzeby wyznaczenia liczebności populacji docelowej zsumowano ilość pacjentoterapii dabrafenibem (130) oraz wemurafenibem (96), otrzymując 226 pacjentów w 2017 roku. Trametynib oraz kobimetynib są refundowane jedynie w terapii skojarzonej (od marca 2017 r.), odpowiednio z dabrafenibem i wemurafenibem, można więc przyjąć, że pacjentoterapii związane z tymi dwoma lekami wchodzi w skład pacjentoterapii dabrafenibem i wemurafenibem. Różnica w ilości pacjentoterapii dla leków wchodzących w skład tej samej terapii skojarzonej (np. dabrafenibu i trametynibu) wynika z tego, że dabrafenib oraz wemurafenib przed decyzją refundacyjną dla trametynibu i kobimetynibu mogły być stosowane w monoterapii, a pacjenci objęci takim leczeniem mogą kontynuować leczenie monoterapią w ramach tych samych programów lekowych.

Wyznaczoną na 2017 rok ilość pacjentoterapii przeniesiono na rok 2018 (oraz dalsze wchodzące w skład horyzontu czasowego analizy lata 2020-23) zgodnie z trendem wykładniczym dopasowanym do danych o sumie unikalnych pacjentów, którym wydano lek za lata 2016-17.

Tabela 4. Suma unikalnych pacjentów, którym wydano lek w ramach programów lekowych B.48 oraz B.72 w latach 2016-17.

Rok	Pacjenci, którym wydano dabrafenib	Pacjenci, którym wydano wemurafenib	Łącznie pacjentów w programach lekowych
2016	224	296	520
2017	325	207	532

Wykres 2. Trend wykładniczy dopasowany do danych o sumie pacjentów w programach lekowych B.48 oraz B.72.



Na podstawie dopasowanego trendu przyjęto, że populacja docelowa będzie co roku zwiększać się o [REDACTED]. Wyznaczona w ten sposób liczebność populacji docelowej na rok 2018 wynosi [REDACTED] pacjentów.

Aby wyznaczyć liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z występującą mutacją BRAF V600, celem porównania jej z otrzymanym oszacowaniem na podstawie danych epidemiologicznych posłużono się odsetkami wyznaczonymi w ramach badania ankietowego (rozdział 15.2, str. 87) oraz liczbą terapii anty-BRAF na rok 2018. Po zsumowaniu wszystkich pacjentów leczonych w dowolnej linii leczenia terapiami immunoonkologicznymi oraz terapiami anty-BRAF otrzymano, że liczebność tej populacji na rok 2018 wynosi [REDACTED]. Szczegóły oszacowania przedstawiono w załączonym do wniosku arkuszu obliczeniowym Microsoft Excel®.

Liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF V600 wyznaczono w obu wariantach oszacowania (epidemiologicznym oraz z danych refundacyjnych) jest spójna – oszacowanie epidemiologiczne wyniosło [REDACTED] pacjentów, zaś przeprowadzone na podstawie danych refundacyjnych NFZ obliczenia wskazują na [REDACTED] pacjentów.










Tabela 5 podsumowuje liczebność populacji docelowej w latach horyzontu czasowego analizy, wyznaczoną na podstawie danych refundacyjnych NFZ, z uwzględnieniem  tempa wzrostu populacji rocznie.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej w latach 2020-23.

Rok	Liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600	Liczebność populacji docelowej (liczba rocznych terapii anti-BRAF)
2020		
2021		
2022		
2023		

7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie wnioskowane technologie medyczne wchodzące w skład terapii skojarzonej EncoBini, czyli enkorafenib (BRAFTOVI®) oraz binimetynib (MEKTOVI®), nie są w Polsce stosowane w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. Liczba pacjentów aktualnie przyjmujących leki enkorafenib oraz binimetynib wynosi zatem 0 (zero).

7.4 Podział rynku w porównywanych scenariuszach

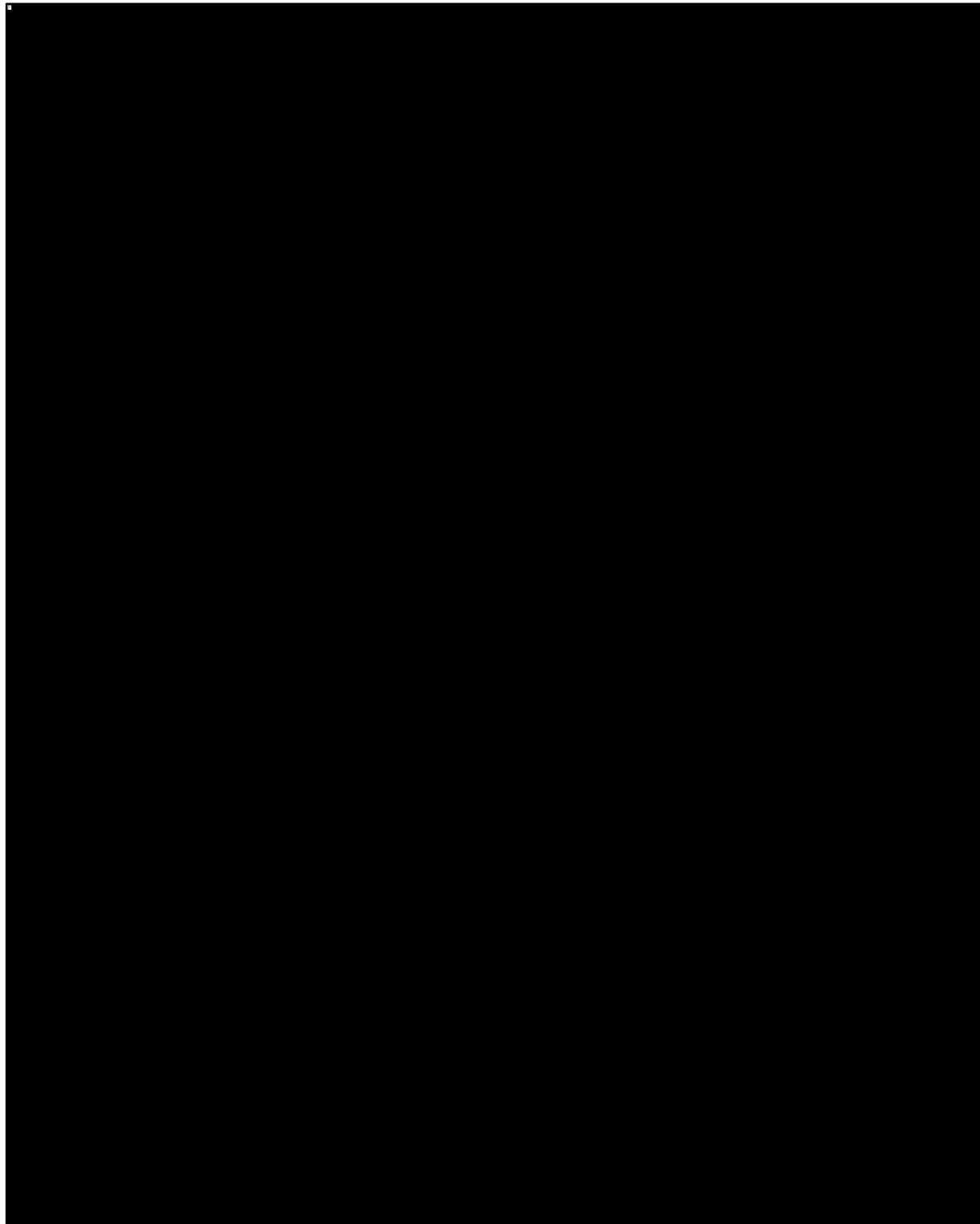
7.4.1 Scenariusz istniejący

Zgodnie z założeniami przyjętymi w scenariuszu istniejącym (zob. Rozdział 6), terapie skojarzone dabrafenibem i trametynibem oraz wemurafenibem i kobimetynibem pozostają jedynymi refundowanymi w Polsce terapiami celowanymi anti-BRAF. W leczeniu czerniaka dostępne są również leki immunoonkologiczne, czyli pembrolizumab, niwolumab oraz ipilimumab. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem, a także utrzymanie się obecnego wykładniczego trendu wzrostu liczebności pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600.

Podawane w dalszych tabelach udziały rynkowe odnoszą się jedynie do terapii anti-BRAF, pomijając pacjentów leczonych immunooonkologicznie.

Strukturę rynku w scenariuszu istniejącym zamodelowano na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego (rozdział 15.2, str. 73). Przedstawia ją poniższy Schemat 1.

Schemat 1. Struktura rynku leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600.



IO – leczenie immunoonkologiczne; DT – terapia skojarzona dabrafenib + trametynib; KW – terapia skojarzona wemurafenib + kobimetynib.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Konstruując powyższy diagram posłużono się następującymi odsetkami uzyskanymi na podstawie badania ankietowego, przedstawionymi w Tabeli 6.

Tabela 6. Dane z badania ankietowego dotyczące struktury rynku leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600.

Oszacowanie	Odsetek
Pierwsza linia leczenia	
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie anti-BRAF w pierwszej linii leczenia	■
Udział terapii dabrafenib + trametynib w pierwszej linii	■
Udział terapii wemurafenib + kobimetynib w pierwszej linii	■
Druga linia leczenia	
Odsetek pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia po terapii immunoonkologicznej w pierwszej linii	■
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie anti-BRAF w drugiej linii leczenia	■
Udział terapii dabrafenib + trametynib w drugiej linii	■
Udział terapii wemurafenib + kobimetynib w drugiej linii	■
Trzecia linia leczenia	
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie anti-BRAF w trzeciej linii leczenia	■
Udział terapii dabrafenib + trametynib w trzeciej linii	■
Udział terapii wemurafenib + kobimetynib w trzeciej linii	■

W poniższej Tabeli 7 zebrano informację o prognozowanych udziałach rynkowych poszczególnych schematów anti-BRAF w scenariuszu aktualnym.

Tabela 7. Prognozowana struktura leczonych w scenariuszu istniejącym.

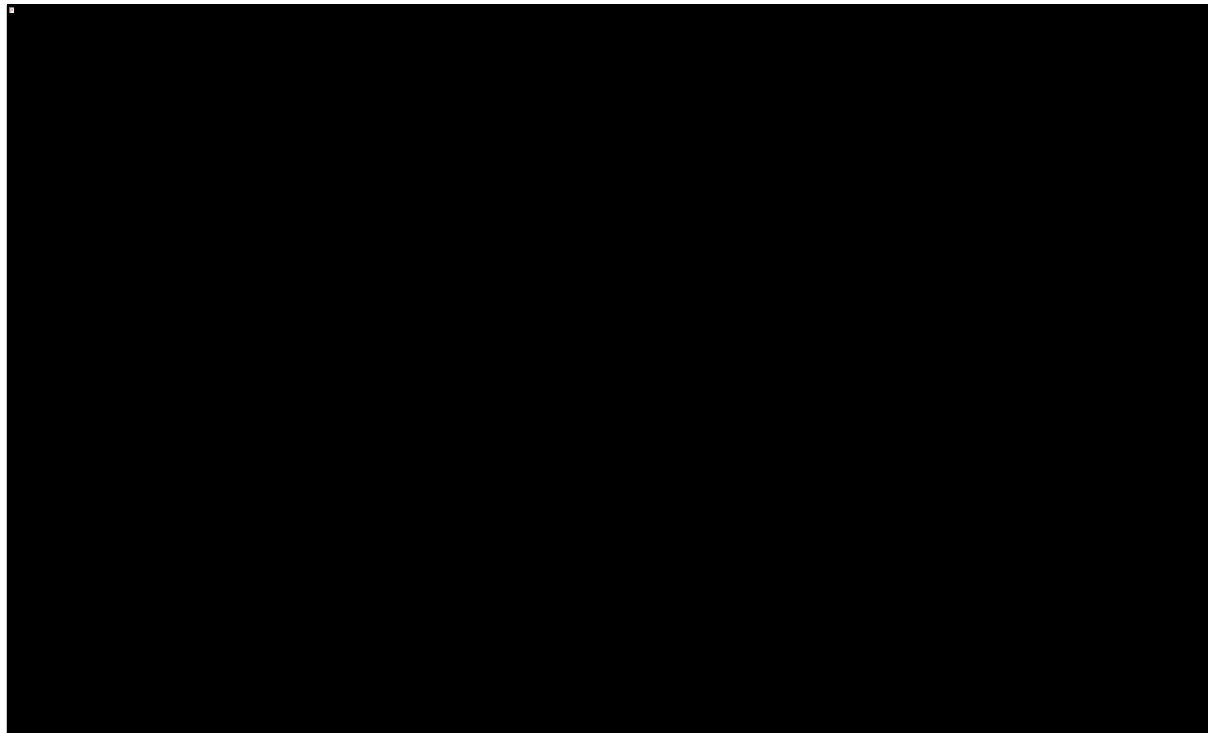
Terapia	Udział / liczba leczonych			
	Rok 1 (2020 r.)	Rok 2 (2021 r.)	Rok 3 (2022 r.)	Rok 4 (2023 r.)
Udziały w liczbie leczonych pacjentów				
Dabrafenib + trametynib	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■
Enkorafenib + binimetynib	0%	0%	0%	0%
Liczba pacjentów				
Dabrafenib + trametynib	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■
Enkorafenib + binimetynib	0	0	0	0

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Liczby rocznych pacjentoterapii poszczególnymi lekami w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej w formie graficznej (Wykres 3).

Wykres 3. Prognozowana liczba leczonych terapiami anty-BRAF, scenariusz istniejący.



Analiza wrażliwości zawiera wariant, w którym udziały technologii opcjonalnych w rynku wyznaczono na podstawie ilości pacjentoterapii dabrafenibem i wemurafenibem, wyliczonych z danych o ilości zrefundowanych miligramów w programach lekowych B.48 oraz B.72 w 2017 roku. Podział rynku przyjęty w tym wariantcie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Udziały rynkowe testowane w ramach analizy wrażliwości.

Terapia	Ilość pacjentoterapii ¹⁾	Udział w rynku
Dabrafenib + trametynib	130	57,4%
Wemurafenib + kobimetynib	96	43,6%

¹⁾ Liczba pacjentoterapii i metodyka ich wyznaczenia pokrywa się z przedstawioną w Tabeli 3 (str. 26).

W wariantcie przyjmującym powyższe udziały rynkowe, użyto ich zarówno w scenariuszu aktualnym oraz nowym (proporcjonalnie obniżając udziały obu terapii zgodnie z prognozowanym udziałem rynkowym EncoBini).

7.4.2 Scenariusz nowy

Wprowadzenie refundacji produktów leczniczych MEKTOVI® oraz BRAFTOVI® we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany udziałów wśród terapii anty-BRAF w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Założono przy tym, że refundacja terapii skojarzonej EncoBini nie wpłynie na całkowitą ilość osób leczonych schematami anty-BRAF, tzn. że EncoBini nie będzie przejmować udziałów terapii immunoonkologicznych. Zakłada się również, że EncoBini będzie stopniowo i równomiernie przejmować udziały terapii skojarzonych dabrafenib + trametytib oraz wemurafenib + kobimetynib.

Prognozę przyszłych udziałów terapii EncoBini wykonano w oparciu o odpowiedzi ekspertów w badaniu ankietowym (rozdział 15.2, str. 73). Przyjęto, że EncoBini przejmie docelowe udziały rynkowe wskazane przez ekspertów [REDACTED] od refundacji. Okres [REDACTED] został wskazany przez wszystkich ekspertów jako wystarczający do osiągnięcia stabilizacji udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji. Założono, że udział EncoBini w rynku terapii anty-BRAF będzie [REDACTED] aż do docelowych udziałów [REDACTED] od refundacji. Zasadność założenia [REDACTED] udziałów EncoBini została potwierdzona przez większość ekspertów uczestniczących w ankiecie (zob. Rozdział 15.2).

Prognoza wyznaczona w ten sposób wskazuje, że w pierwszym roku refundacji terapii skojarzonej EncoBini we wnioskowanym wskazaniu, udział EncoBini w liczbie terapii anty-BRAF wyniesie [REDACTED], w drugim [REDACTED], w trzecim [REDACTED], a w czwartym docelowy udział [REDACTED]. Prognozowanym terminem wprowadzenia refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® we wnioskowanym wskazaniu jest 1 stycznia 2020 r.

Tabela 9 przedstawia udziały w liczbie pacjentów przyjęte w scenariuszu nowym.

Tabela 9. Prognozowana struktura leczonych w scenariuszu nowym.

Terapia	Udział / liczba leczonych			
	Rok 1 (2020 r.)	Rok 2 (2021 r.)	Rok 3 (2022 r.)	Rok 4 (2023 r.)
Udziały w liczbie leczonych pacjentów				
Dabrafenib + trametytib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wemurafenib + kobimetynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Enkorafenib + binimetynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów				
Dabrafenib + trametytib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

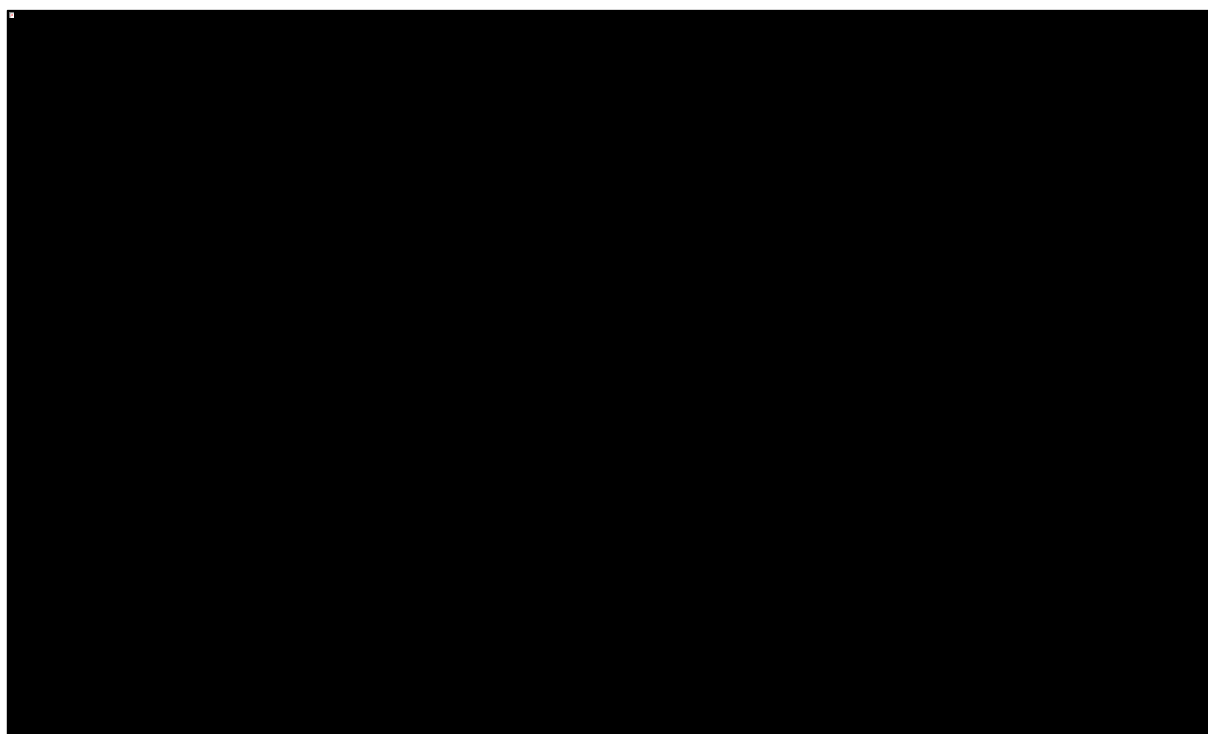
BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Terapia	Udział / liczba leczonych			
	Rok 1 (2020 r.)	Rok 2 (2021 r.)	Rok 3 (2022 r.)	Rok 4 (2023 r.)
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■
Enkorafenib + binimetynib	■	■	■	■

Liczby rocznych pacjentoterapii poszczególnymi lekami w scenariuszu nowym przedstawiono poniżej w formie graficznej (Wykres 4).

Wykres 4. Prognozowana liczba leczonych terapiami anti-BRAF, scenariusz nowy.



7.5 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów terapii EncoBini w rynku, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- Podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- Minimalnym,
- Maksymalnym.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie skrajnym	Komentarz
Wariant minimalny			
Względna intensywność dawki (RDI)	Nieuwzględniona	Uwzględniona	Alternatywne założenie wpływające na koszty terapii oraz liczebność populacji docelowej, wyznaczonej na podstawie ilości refundowanych miligramów w programach lekowych
Udziały terapii EncoBini w rynku	Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego	Na podstawie prognoz otrzymanych od wnioskodawcy	Alternatywne źródło danych
Wariant maksymalny			
Trend wzrostu liczebności populacji docelowej	Dopasowany do sumy unikalnych pacjentów, którym wydano lek w latach 2016-17	Dopasowany do danych KRN „Zachorowalność na C43. Czerniak złośliwy skóry” w latach 1999-2015	Alternatywny zestaw danych do wyznaczenia trendu
Czas do przejęcia docelowych udziałów rynkowych przez terapię EncoBini	■	■	Alternatywna wartość podawana przez ekspertów w badaniu ankietowym

Pozostałe założenia i wartości parametrów w wariantach minimalnym i maksymalnym są zgodne z opisanymi dla wariantu podstawowego.

Uwzględnienie względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*) w wariancie minimalnym analizy ma wpływ na koszty rocznej terapii, gdyż zmniejsza się ilość leków wydawanych pacjentowi w trakcie rocznej terapii, ale również ma ono wpływ na liczebność populacji docelowej, którą w analizie wyznaczono zgodnie z metodyką podaną w rozdziale 7.2.2 (str. 26), czyli dzieląc ilość zrefundowanych miligramów dabrafenibu oraz wemurafenibu przez ilość miligramów przypadającą na jedną roczną terapię danym lekiem. Terapia enkorafenibem i binimetynibem ma korzystniejszy ekonomicznie współczynnik RDI (jego uwzględnienie ma większy wpływ na cenę tej terapii) niż terapia dabrafenibem i trametynibem stanowiąca większość rynku leczenia anty-BRAF w zaawansowanym czerniaku z mutacją BRAF V600, dlatego też uwzględnienie RDI wpływa pozytywnie na wyniki analizy wpływu na budżet, ■ w scenariuszu nowym względem scenariusza aktualnego, pomimo zwiększenia liczebności populacji docelowej.

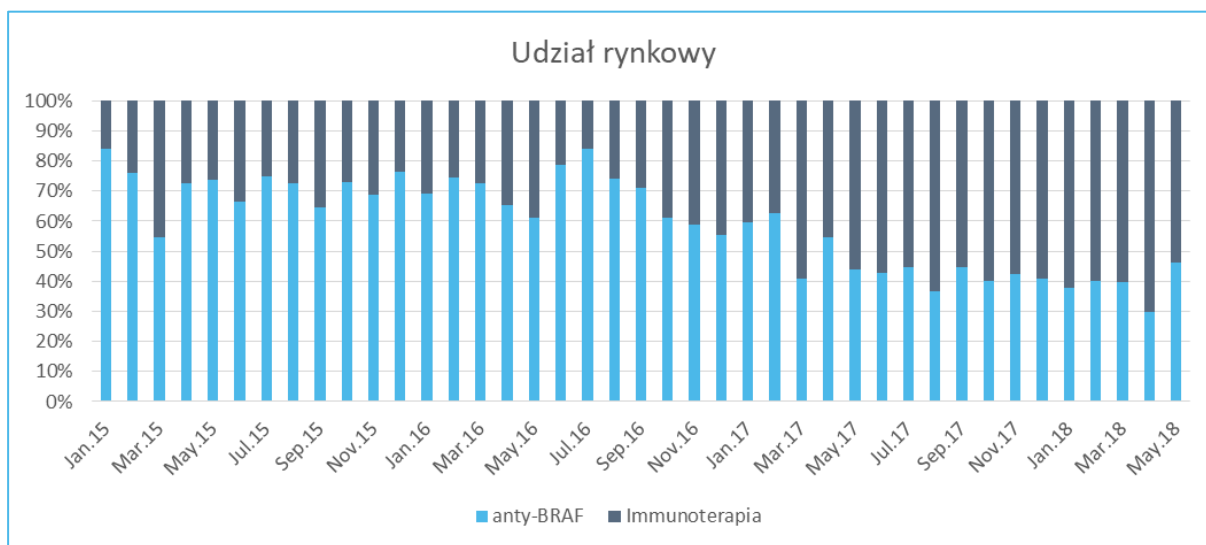
Druga zmiana w wariancie minimalnym względem analizy podstawowej polega na przyjęciu niższych udziałów docelowych terapii EncoBini, zgodnych z prognozą zaproponowaną przez wnioskodawcę. Dane otrzymane od wnioskodawcy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Ilość pacjentów otrzymujących terapię EncoBini - prognoza wnioskodawcy.

Rok analizy	Ilość pacjentów otrzymujących terapię EncoBini
1. rok (2020)	■
2. rok (2021)	■
3. rok (2022)	■
4. rok (2023)	■

W swojej prognozie wnioskodawca uwzględnił również trend wzrostowy udziałów immunoterapii w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadiem czerniaka z mutacją BRAF V600, który można zaobserwować na podstawie comiesięcznych danych refundacyjnych NFZ.

Wykres 5. Udział rynkowy terapii anty-BRAF oraz immunoterapii w latach 2015-2018.



Założenia scenariusza maksymalnego zostały dobrane w taki sposób, aby przedstawić alternatywne, mniej korzystne dla wnioskowanej interwencji warianty oszacowania populacji docelowej.

Pierwszym przyjętym w wariancie maksymalnym założeniem była zmiana trendu rocznego przyrostu populacji docelowej z dopasowanego do danych o unikalnych pacjentach, którym wydano lek (■) (rocznie) na opisywany w rozdziale 7.2.1 (str. 23) trend dopasowany do danych o zachorowalności na czerniaka z KRN (■) (rocznie).

Drugie przyjęte założenie dotyczyło czasu potrzebnego na osiągnięcie docelowych udziałów rynkowych przez EncoBini. W wariantcie podstawowym przyjęto, że osiągnięte one będą [REDACTED] od refundacji, a wariant maksymalny zakłada, że [REDACTED] wystarczy na osiągnięcie tych udziałów. Okres [REDACTED] był wskazywany jako wystarczający przez dwóch ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym.

Poniższa Tabela 12 podaje wynikające z przyjętych założeń udziały rynkowe oraz liczebność populacji docelowej w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

Tabela 12. Liczebność populacji docelowej oraz udziały rynkowe w wariantach analizy.

Parametr	Wartość	Komentarz
Wariant podstawowy		
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	
Podział rynku w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	
Podział rynku w scenariuszu nowym	[REDACTED]	Założenia analizy podstawowej omówiono szczegółowo w rozdziale 7.2 (str. 22) oraz rozdziale 7.4 (str. 29)

Parametr	Wartość	Komentarz
Wariant minimalny		
Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	
Podział rynku w scenariuszu istniejącym	[Redacted]	
Podział rynku w scenariuszu nowym	[Redacted]	Zgodnie z założeniami wariantu minimalnego
Wariant maksymalny		
Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	
Podział rynku w scenariuszu istniejącym	[Redacted]	
Podział rynku w scenariuszu nowym	[Redacted]	Zgodnie z założeniami wariantu maksymalnego

8 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty leków,
- Koszty administracji,
- Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Oszacowania kosztów rocznych terapii skojarzonych enkorafenibem i binimetynibem, dabrafenibem i trametynibem oraz wemurafenibem i kobimetynibem opierają się na założeniach modelu ekonomicznego i są zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla wnioskowanej terapii (*AE EncoBini 2018*).

Wszystkie kategorie kosztów przeliczono na koszty miesięczne, a na ich podstawie wyznaczono roczny koszt pacjentoterapii. Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

8.1 Koszty jednostkowe leków

W następnych podrozdziałach przedstawiono warunki refundacji zgodne z najnowszym dostępnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ/26/10/2018*) oraz dane z komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji.

8.1.1 EncoBini

Zgodnie z propozycją przedstawioną we wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych, ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® wynoszą:

- BRAFTOVI®, opakowanie 28 kaps. a 50 mg: ██████████
- BRAFTOVI®, opakowanie 42 kaps. a 75 mg: ██████████
- MEKTOVI®, opakowanie 84 tab. a 15 mg: ██████████

Przeprowadzone kalkulacje cen preparatów EncoBini® w przypadku podjęcia decyzji o ich refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w Rozdziale 3. Ustawy o refundacji: Kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz kryteria podejmowania decyzji o objęciu refundacją i zasady ustalania urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

Cenę hurtową brutto obliczono w oparciu o obowiązującą na dzień składania wniosku marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu i powiększoną o stawkę VAT. Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją przyjęto, że leki wchodzące w skład terapii EncoBini będą dostępne dla świadczeniobiorców [REDAKT]

[REDAKT] Dodatkowe informacje dotyczące wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® przedstawiono w Rozdziale 3 (str. 15).

Ceny urzędowe leków wchodzących w skład terapii EncoBini, w przypadku wprowadzenia jej refundacji przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Urzędowe ceny produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® w przypadku umieszczenia ich w wykazie leków refundowanych.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
BRAFTOVI®, kapsułki ¹⁾	28 kaps. a 50 mg	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
BRAFTOVI®, kapsułki	42 kaps. a 75 mg	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
MEKTOVI®, tabletki ¹⁾	84 tab. a 15 mg	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (Rozdział 3, str. 15) w wariacie analizie z uwzględnieniem RSS efektywne ceny (brutto) za opakowania jednostkowe wynoszą odpowiednio:

- [REDAKT] dla opakowania BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg,
- [REDAKT] dla opakowania BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg,
- [REDAKT] dla opakowania MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg.

Zestawienie kosztów za opakowanie jednostkowe EncoBini® podsumowuje Tabela 14.

Tabela 14. Koszt opakowania jednostkowego (cena brutto) EncoBini® w zależności od uwzględnienia RSS.

Produkt leczniczy	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg	[REDAKT]	[REDAKT]
BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg	[REDAKT]	[REDAKT]
MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg	[REDAKT]	[REDAKT]

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

W modelu podstawową dawką enkorafenibu jest 450 mg/dzień, która realizowana jest podaniem sześciu tabletek z opakowania BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg, w związku z czym w analizie podstawowej założono, że wszystkie podania będą realizowane z wykorzystaniem tego opakowania.

8.1.2 Komparatory

Komparatorami w niniejszej analizie są terapie skojarzone dabrafenib + trametynib oraz wemurafenib + kobimetynib. Zestawienie ich cen urzędowych na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych (MZ/26/10/2018) przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Urzędowe ceny komparatorów na podstawie obwieszczenia MZ.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 50 mg	20 356,89	21 985,44	23 084,71	23 084,71
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 50 mg	4 749,94	5 129,94	5 386,44	5 386,44
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 75 mg	30 535,33	32 978,16	34 627,07	34 627,07
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 75 mg	7 124,91	7 694,90	8 079,65	8 079,65
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 0,5 mg	5 775,00	6 237,00	6 548,85	6 548,85
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 2 mg	23 100,00	24 948,00	26 195,40	26 195,40
Cotellic®, tabl.	63 tabl. a 20 mg	23 176,79	25 030,93	26 282,48	26 282,48
Zelboraf®, tabl.	56 tabl. a 240 mg	6 261,00	6 761,88	7 099,97	7 099,97

Tabela 16 przedstawia obliczone na podstawie komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji ceny jednostkowe brutto (NFZ/23/11/2018). W wariantcie podstawowym analizy użyto ważonych cen za miligram substancji, za wagi przyjmując łączne ilości zrefundowanych miligramów za okres od początku 2018 roku, tj. od 01.2018. Ceny leków wyznaczono wykorzystując dane o refundacji za okres 01.2018 - 08.2018.

Tabela 16. Liczba i wartość refundacji oraz obliczony koszt za miligram substancji.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna ilość zrefundowanej substancji [mg]	Wartość refundacji NFZ [zł]	Koszt za miligram substancji [zł]	Średni ważony koszt za miligram [zł]
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 50 mg	51	308 600	858 587	2,78 zł	2,78

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna ilość zrefundowanej substancji [mg]	Wartość refundacji NFZ [zł]	Koszt za miligram substancji [zł]	Średni ważony koszt za miligram [zł]
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 50 mg	159	222 600	619 263	2,78 zł	
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 75 mg	895	8 052 745	22 329 063	2,77 zł	
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 75 mg	1 290	2 708 400	7 535 154	2,78 zł	
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 0,5 mg	248	3 725	325 155	87,30 zł	87,11
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 2 mg	1 197	71 824	6 255 907	87,10 zł	
Cotellic®, tabl.	63 tabl. a 20 mg	570	717 980	7 984 575	11,12 zł	11,12
Zelboraf®, tabl.	56 tabl. a 240 mg	3 002	40 349 361	10 797 486	0,27 zł	0,27

8.2 Koszty lekowe na miesiąc terapii

Kolejne dwa podrozdziały prezentują koszty lekowe w przełożeniu na miesiąc (trwający 30,42 dni). W analizie podstawowej nie używano względnych intensywności dawek (RDI, ang. Relative Dose Intensity), podyktowane to było znacznymi różnicami w metodyce ich wyznaczenia między porównywanymi terapiami. Analiza wrażliwości zawiera wariant uwzględniający RDI dla enkorafenibu i binimetynibu oraz komparatorów (schematów dabrafenib + trametynib oraz wemurafenib + kobimetynib). Wartości RDI w tym scenariuszu podano w tabelach prezentujących schematy dawkowania.

8.2.1 EncoBini

Dzienne dawki enkorafenibu oraz binimetynibu wchodzących w skład terapii EncoBini wyznaczono zgodnie z badaniem *COLUMBUS*, schemat dawkowania przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Dawkowanie leków wchodzących w skład terapii EncoBini.

Lek	Dawka na podanie	Podajń dziennie	Ilość dni leczenia w ciągu jednego cyklu leczenia(28 dni)	Względna intensywność dawki ¹⁾
Enkorafenib	450 mg	1	28	1 (analiza podstawowa) / ■ (AW)
Binimetynib	45 mg	2	28	1 (analiza podstawowa) / ■ (AW)

¹⁾ Względna intensywność dawki (RDI, ang. *Relative Dose Intensity*) wyznaczona w trakcie badania *COLUMBUS* – używana w analizie wrażliwości.

Obliczenia kosztów lekowych pokazuje Tabela 18.

Tabela 18. Koszty lekowe terapii EncoBini (analiza podstawowa).

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Enkorafenib	█	450	█	█	█
Binimetynib	█	90	█	█	█
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Enkorafenib	█	450	█	█	█
Binimetynib	█	90	█	█	█

Łączny koszt terapii EncoBini na jeden miesiąc wynosi █ (bez RSS: █).

8.2.2 Komparatory

Dawkowanie w porównywanych schematach leczenia wyznaczono zgodnie z zaleceniami NICE, przedstawiono je w Tabeli 19. Względną intensywność dawki zaczerpnięto z raportów NICE dla porównywanych interwencji.

Tabela 19. Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych terapii.

Lek	Dawka na podanie	Podajń dziennie	Ilość dni leczenia w ciągu jednego cyklu leczenia(28 dni)	Względna intensywność dawki
Trametytib ¹⁾	2 mg	1	28	1 (analiza podstawowa) / 0,96 (AW)
Dabrafenib ¹⁾	150 mg	2	28	1 (analiza podstawowa) / 0,92 (AW)
Kobimetynib ²⁾	60 mg	1	21	1 (analiza podstawowa) / 0,88 (AW)
Wemurafenib ²⁾	960 mg	2	28	1 (analiza podstawowa) / 0,88 (AW)

¹⁾ Źródło: NICE TA 396,

²⁾ Źródło: NICE TA 414.

Obliczone na tej podstawie koszty lekowe przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Koszty lekowe porównywanych terapii.

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]
Trametytib	86,96	2	174,22	4 878,18	5 299,22
Dabrafenib	2,77	300	832,65	23 314,20	25 326,44
Kobimetynib	11,12	60	667,25	14 012,33	15 221,73
Wemurafenib	0,27	1 920	513,79	14 386,18	15 627,84

Łączne koszty terapiami porównywanymi na jeden miesiąc wynoszą:

- Trametynib + dabrafenib: 30 625,65 zł,
- Wemurafenib + kobimetynib: 30 849,57 zł.

W deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono wariant dotyczy cen komparatorów, w którym przyjęto ceny z obwieszczenia MZ. Koszty lekowe komparatorów w tym wariantcie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Koszty lekowe porównywanych terapii w analizie wrażliwości (na podstawie obwieszczenia MZ).

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt miesięczny [zł]
Trametynib	436,59	2,00	873,18	24 449,04	26 559,23
Dabrafenib	3,85	300,00	1 154,24	32 318,59	35 108,00
Kobimetynib	20,86	60,00	1 251,55	26 282,48	28 550,91
Wemurafenib	0,53	1 920,00	1 014,28	28 399,88	30 851,06

8.3 Koszty administracji (podania) leków

Wszystkie uwzględnione w analizie leki podawane są doustnie. Założono, że będą wydawane pacjentom raz na miesiąc i ich administracja będzie rozliczana w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Tabela 22. Założenia dotyczące kosztów administracji leków uwzględnionych w modelu.

Sposób podania	Założenie	Świadczenie	Cena świadczenia, źródło	Koszt miesięczny
Doustnie	Raz na miesiąc pacjentom wydawana jest odpowiednia ilość opakowań leku.	„Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” Kod świadczenia: 5.08.07.0000004	108,16 zł DGL/2018/068	108,16 zł

8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Pełną metodykę związaną z wyznaczeniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w analizie ekonomicznej (AE EncoBini 2018). Uwzględniono najczęściej występujące zdarzenia w III oraz IV stopniu nasilenia z badania RCT COLUMBUS. Koszty zdarzeń oszacowano osobno dla zdarzeń niewymagających oraz wymagających hospitalizacji. U pacjentów niewymagających hospitalizacji ustalo-

no, że koszty będą się kształtować na poziomach zgodnych z założeniami przedstawionymi w Tabeli 23.

Tabela 23. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów niewymagających hospitalizacji.

Zdarzenie niepożądane	Założenie dotyczące finansowania	Świadczenie	Źródło	Koszt wystąpienia
Nadciśnienie	Wymagana konsultacja z lekarzem specjalistą oraz przyjmowanie leków na nadciśnienie ³⁾ .	Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000011	DSOZ/2018/064, AE Tafinlar®, Mekinist® 2015	33,00 zł + 31,53 zł = 64,53 zł
Ból stawów (artralgia)	Komplet świadczeń oraz farmakoterapii związany z leczeniem artalgii ⁴⁾ .	nd	Ługowska 2012	463,55 zł
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	Wymagane przeprowadzenie cotygodniowych dodatkowych badań krwi w okresie kolejnych dwóch miesięcy (łącznie 8 badań).	2 x Świadczenie „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000012	DSOZ/2018/064	2 x 65,00 zł = 130,00 zł
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	Wymagana konsultacja z lekarzem specjalistą.	Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000011	DSOZ/2018/064	33,00 zł
Podwyższony poziom ALT ²⁾	Wymagana konsultacja z lekarzem specjalistą.	Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000011	DSOZ/2018/064	33,00 zł

¹⁾ GGT – gamma-glutamylotransferaza; ²⁾ ALT – aminotransferaza alaninowa; ³⁾ Koszty leczenia nadciśnienia przyjęto zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (AE Tafinlar®, Mekinist® 2015). Koszty wyznaczone na rok 2015 przeniesiono do niniejszej analizy uwzględniając wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie”; ⁴⁾ Koszty leczenia bólu stawów przyjęto zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w badaniu Ługowska 2012, prezentującym analizę kosztów związanych z leczeniem czerniaka w Polsce. Koszty wyznaczone na rok 2015 przeniesiono do niniejszej analizy uwzględniając wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie”.

Odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji w przypadku wystąpienia podwyższonych poziomów kreatyniny lub GGT przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Odsetek pacjentów wymagający hospitalizacji w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów wymagający hospitalizacji
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	■
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	■

¹⁾ GGT – gamma-glutamylotransferaza;

Koszty naliczane w przypadku hospitalizacji przedstawione są w Tabeli 25.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Tabela 25. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów wymagających hospitalizacji.

Zdarzenie niepożądane	Założenie dotyczące finansowania	Świadczenie	Źródło	Koszt wystąpienia
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	Wymagana jest 1-dniowa hospitalizacja pacjenta do czasu obniżenia poziomu kreatyniny.	Leczenie jednego dnia w ramach grupy JGP „Badania w zakresie dróg moczowych” Kod świadczenia: 05.51.01.0011086	DSOZ/2017/119	270,00 zł
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	Zakłada się, że u pacjenta wystąpiła przewlekła choroba wątroby i następuje jej leczenie.	Hospitalizacja w ramach grupy JGP „Przewlekłe choroby wątroby bez pw > 17 r.ż.” Kod świadczenia: 5.51.01.0007015	DSOZ/2017/119	2 271,00 zł

¹⁾ GGT – gamma-glutamylotransferaza;

Całkowity koszt wystąpienia zdarzenia niepożądanego wyliczono jako średnią ważoną kosztów w przypadkach z oraz bez wymaganej hospitalizacji pacjenta.

Tabela 26. Koszt jednostkowy wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego
Nadciśnienie	64,53 zł
Bóle stawów	33,00 zł
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	151,54 zł
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	126,25 zł
Podwyższony poziom ALT ²⁾	33,00 zł

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem wyznaczono na podstawie badania *COLUMBUS*. W analizie klinicznej (*AKL EncoBini 2018*) przeprowadzono porównanie pośrednie w formie metaanalizy sieciowej, w którym to wyznaczono ilorazy szans dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia w trakcie terapii technologiami opcjonalnymi względem EncoBini. Na podstawie tych informacji wyznaczono łączne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla danej terapii. Przedstawia je Tabela 27.

Tabela 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii anty-BRAF.

Terapia	Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt miesięczny leczenia zdarzeń niepożądanych ¹⁾
Enkorafenib + binimetynib	29,49 zł	1,23 zł
Dabrafenib + trametynib	25,06 zł	1,04 zł

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Terapia	Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt miesięczny leczenia zdarzeń niepożądanych ¹⁾
Wemurafenib + kobimetynib	66,05 zł	2,75 zł

¹⁾ Założono, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych rozłożą się równomiernie na okres pierwszych dwóch lat leczenia. Założenie takie podyktowane jest tym, że mediana czasu do przerwania leczenia w modelu ekonomicznym wynosiła ponad 12 miesięcy.

8.5 Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania uzależnione są od rodzaju leczenia otrzymywanego przez pacjenta. Konserwatywnie założono przy tym, że koszt ryczałtu diagnostycznego dla terapii EncoBini będzie równy najwyższemu spośród kosztów dla komparatorów.

Tabela 28. Koszty diagnostyki i monitorowania.

Terapia	Nazwa świadczenia / założenie	Koszt świadczenia	Źródło	Koszt miesięczny
Enkorafenib + binimetynib	Równe wyższemu z ryczałtów rocznych dla komparatorów.	5 757,00 zł	Założenie własne	479,75 zł
Trametynib + Dabrafenib	Świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem” Kod świadczenia: 5.08.08.0000080	5 757,00 zł	DGL/2018/068	479,75 zł
Kobimetynib + Wemurafenib	Świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry” Kod świadczenia: 5.08.08.0000055	4 337,00 zł	DGL/2018/068	361,42 zł

9 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów modelu, na podstawie, których dokonano oszacowań wpływu na budżet płatnika refundacji produktów MEKTOVI® oraz BRAFTOVI®. Szczegółowe oszacowania zamieszczono we wcześniejszych rozdziałach analizy.

Tabela 29. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku	[REDACTED]	Prognoza własna Szczegóły w Rozdziale 7.2
Liczba pacjentów leczonych terapią skojarzoną EncoBini	[REDACTED]	Prognoza własna Szczegóły w Rozdziale 7.4
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych
Struktura rynku w scenariuszu nowym	[REDACTED]	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych
Roczne koszty lekowe danych terapii	Enkorafenib + binimetynib (z RSS)	[REDACTED] Na podstawie ceny jednostkowej dostarczonej przez wnioskodawcę, RSS proponowanego przez wnioskodawcę oraz dawkowania z badania <i>COLUMBUS</i>
	Enkorafenib + binimetynib (bez RSS)	[REDACTED] Na podstawie ceny jednostkowej dostarczonej przez wnioskodawcę oraz dawkowania z badania <i>COLUMBUS</i>
	Dabrafenib + wemurafenib	367 507,84 zł Na podstawie ceny wyznaczonej z <i>NFZ/23/11/2018</i> oraz dawkowania z <i>NICE TA 396</i>
	Kobimetynib + wemurafenib	370 214,57 zł Na podstawie ceny wyznaczonej z <i>NFZ/23/11/2018</i> oraz dawkowania z <i>NICE TA 413</i>
Roczne koszty administracji leczenia	1 297,92 zł	<i>DGL/2018/068</i>
Roczne koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia	Enkorafenib + binimetynib	5 757,00 zł Założenie własne: większa z wartości dla komparatorów
	Dabrafenib + wemurafenib	5 757,00 zł <i>DGL/2018/068</i>
	Kobimetynib + wemurafenib	4 337,00 zł <i>DGL/2018/068</i>

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Enkorafenib + binimetynib	14,74 zł	Oszacowanie własne na podstawie częstości zdarzeń z badania <i>COLUMBUS</i> oraz cen świadczeń z aktualnych zarządzeń prezesa NFZ
Roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Dabrafenib + wemurafenib	12,53 zł	Oszacowanie własne na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (<i>AKL EncoBini 2018</i>) oraz cen świadczeń z aktualnych zarządzeń prezesa NFZ
Kobimetynib + wemurafenib	33,03 zł	Oszacowanie własne na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (<i>AKL EncoBini 2018</i>) oraz cen świadczeń z aktualnych zarządzeń prezesa NFZ
Stopa dyskontowa dla kosztów	0%	Wytyczne <i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy BIA	4 lata (01.2020-12.2023)	Zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i>

9.2 Analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono warianty analizy wrażliwości, przeprowadzonej w celu sprawdzenia wpływu kluczowych założeń oraz parametrów na wyniki analizy podstawowej.

Tabela 30. Zestawienie założeń i parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz
1	Względna intensywność dawki	Nieuwzględniona	Uwzględniona	Wartości liczbowe RDI podano w rozdziale 8.2 (str. 42)
2	Roczny przyrost populacji docelowej	■	■	Dane KRN, rozdział 7.2.1 (str. 23)
3	Roczny przyrost populacji docelowej	■	0%	Założenie własne
4	Czas do osiągnięcia pełnych udziałów rynkowych przez EncoBini	■	■	Badanie ankietowe, załącznik 15.2 (str. 73)
5	Czas do osiągnięcia pełnych udziałów rynkowych przez EncoBini	■	Natychmiastowe przejście udziałów docelowych	Założenie własne
6	Udziały rynkowe EncoBini	Na podstawie badania ankietowego	Na podstawie prognoz wnioskodawcy	Prognozę wnioskodawcy zaprezentowano przy okazji omawiania wariantu minimalnego w rozdziale 7.5 (str. 34)
7	Udziały rynkowe komparatorów	Na podstawie badania ankietowego	Na podstawie danych refundacyjnych NFZ	Dane o refundacji za 2017 rok podano w

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz
				rozdziale 7.4.1 (str. 29)
8	Ceny komparatorów	Na podstawie raportów NFZ DGL	Z obwieszczenia MZ	Założenie własne, ceny podane w rozdziale 8.1 (str. 39)
9	Ceny enkorafenibu i binimetynibu	Zaproponowane ceny przez wnioskodawcę	Zaproponowane ceny przez wnioskodawcę * 95%	Założenie własne
10	Ceny enkorafenibu i binimetynibu	Zaproponowane ceny przez wnioskodawcę	Zaproponowane ceny przez wnioskodawcę * 105%	Założenie własne

10 Wyniki analizy wpływu na budżet

10.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Tabela 31 przedstawia wyniki oszacowania aktualnych (ważnych na rok 2018) rocznych wydatków płatnika ponoszonych na leczenie pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600.

Tabela 31. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych na leczenie chorych z czerniakiem wchodzących w skład populacji docelowej.

Kategoria	Aktualny roczny koszt płatnika publicznego
Koszt refundacji leków wchodzących w skład terapii dabrafenibem i trametynibem	60 834 191 zł
Koszt refundacji leków wchodzących w skład terapii wemurafenibem i kobimetynibem	24 148 651 zł
Koszty nielekowe	1 706 440 zł
Łącznie	86 689 282 zł

Szacuje się, że aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń wynoszą 86,7 mln zł.

10.2 Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy

10.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 32 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z RSS dla produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	██████████	90 567 725 zł	██████████	██████████
2. rok	██████████	92 632 670 zł	██████████	██████████
3. rok	██████████	94 744 694 zł	██████████	██████████
4. rok	██████████	96 904 873 zł	██████████	██████████
Wartość refundacji produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®				
1. rok	██████████	0 zł	██████████	-
2. rok	██████████	0 zł	██████████	-
3. rok	██████████	0 zł	██████████	-
4. rok	██████████	0 zł	██████████	-

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów BRAFTOVI® i MEKTOVI® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego o kolejno ██████████ ██████████ w pierwszych czterech latach refundacji (01.2010-12.2023). W łącznym horyzoncie pierwszych czterech lat refundacji produktów BRAFTOVI® i MEKTOVI®, wydatki inkrementalne wynoszą ██████████. Począwszy od ██████████ refundacji przewiduje się stabilizację kosztów inkrementalnych, w związku z osiągnięciem docelowych udziałów w rynku terapii EncoBini.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji enkorafenibu i binimetynibu, wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowaną strukturę wydatków oraz liczby zrefundowa-

nych opakowań poszczególnych produktów leczniczych wchodzących w skład terapii EncoBini przedstawiono w poniższej tabeli.

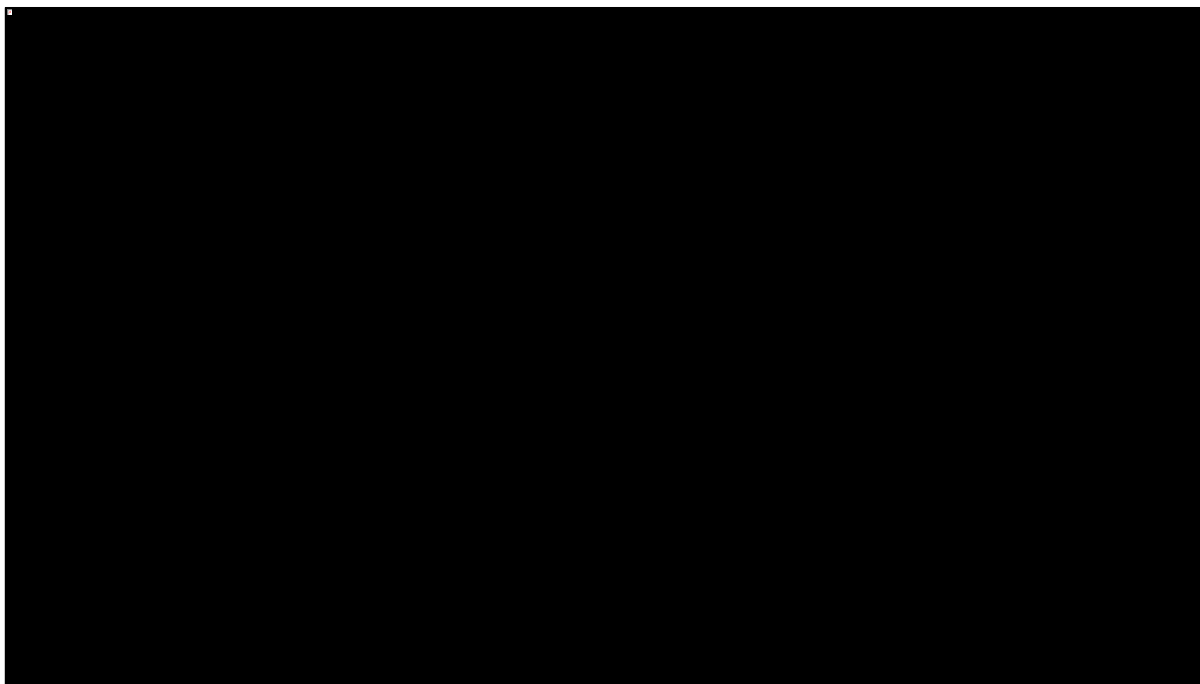
Tabela 33. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant podstawowy z RSS).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań				Wartość refundacji [zł] ¹⁾			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
BRAFTOVI®, 75 mg; 42 kaps.	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAFTOVI®, 50 mg; 28 kaps. ²⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
MEKTOVI®, 15 mg; 84 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

¹⁾ Koszty efektywne dla płatnika, tj. uwzględniające proponowany instrumentu dzielenia ryzyka; ²⁾ Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego o wykorzystywaniu w obliczeniach jedynie prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant z uwzględnieniem RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika w wariantcie z RSS, z wyszczególnieniem kosztów poszczególnych substancji czynnych, przedstawia Tabela 34. Kategoria „Inne koszty bezpośrednie” zawiera koszty świadczeń opieki zdrowotnej związanych z administracją leczenia, monitorowaniem przebiegu

choroby i diagnostyką, a także leczeniem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii. Szczegółowo koszty te opisano w rozdziale 8 (str. 39).

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant z uwzględnieniem RSS - wyniki szczegółowe.

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
1. rok (01.2020-12.2020)				
RAZEM	████████	████████	████████	████████
Enkorafenib + binimetynib	████████	██	████████	█
w tym RSS	████████	██	████████	█
Dabrafenib + trametynib	████████	████████	████████	████████
Wemurafenib + kobimetynib	████████	████████	████████	████████
Inne koszty bezpośrednie	████████	████████	████████	████████
2. rok (01.2021-12.2021)				
RAZEM	████████	████████	████████	████████
Enkorafenib + binimetynib	████████	██	████████	█
w tym RSS	████████	██	████████	█
Dabrafenib + trametynib	████████	████████	████████	████████
Wemurafenib + kobimetynib	████████	████████	████████	████████
Inne koszty bezpośrednie	████████	████████	████████	████████
3. rok (01.2022-12.2022)				
RAZEM	████████	████████	████████	████████
Enkorafenib + binimetynib	████████	██	████████	█
w tym RSS	████████	██	████████	█
Dabrafenib + trametynib	████████	████████	████████	████████
Wemurafenib + kobimetynib	████████	████████	████████	████████
Inne koszty bezpośrednie	████████	████████	████████	████████

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
4. rok (01.2023-12.2023)				
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + binimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Dabrafenib + trametynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib + kobimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████

W pierwszych czterech latach re-fundacji koszty inkrementalne ██████████ na rok, aż do przejęcia przez EncoBini pełnych udziałów docelowych w ██████████ i stabilizacji na poziomie ██████████ względem scenariusza istniejącego.

10.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 35 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie bez RSS dla produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie bez uwzględnienia RSS.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	██████████	90 567 725 zł	██████████	██████████
2. rok	██████████	92 632 670 zł	██████████	██████████
3. rok	██████████	94 744 694 zł	██████████	██████████
4. rok	██████████	96 904 873 zł	██████████	██████████

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Wartość refundacji produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®				
1. rok	██████████	0 zł	██████████	█
2. rok	██████████	0 zł	██████████	█
3. rok	██████████	0 zł	██████████	█
4. rok	██████████	0 zł	██████████	█

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów BRAFTOVI® i MEKTOVI® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ stosunku do scenariusza istniejącego o kolejno ██████████ w pierwszych czterech latach refundacji (01.2010-12.2023). W łącznym horyzoncie pierwszych czterech lat refundacji produktów BRAFTOVI® i MEKTOVI®, wydatki inkrementalne ██████████. Począwszy od ██████████ refundacji przewiduje się stabilizację kosztów inkrementalnych, w związku z osiągnięciem docelowych udziałów w rynku terapii EncoBini.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji enkorafenibu i binimetynibu, wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowaną strukturę wydatków oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych wchodzących w skład terapii EncoBini przedstawiono w poniższej tabeli.

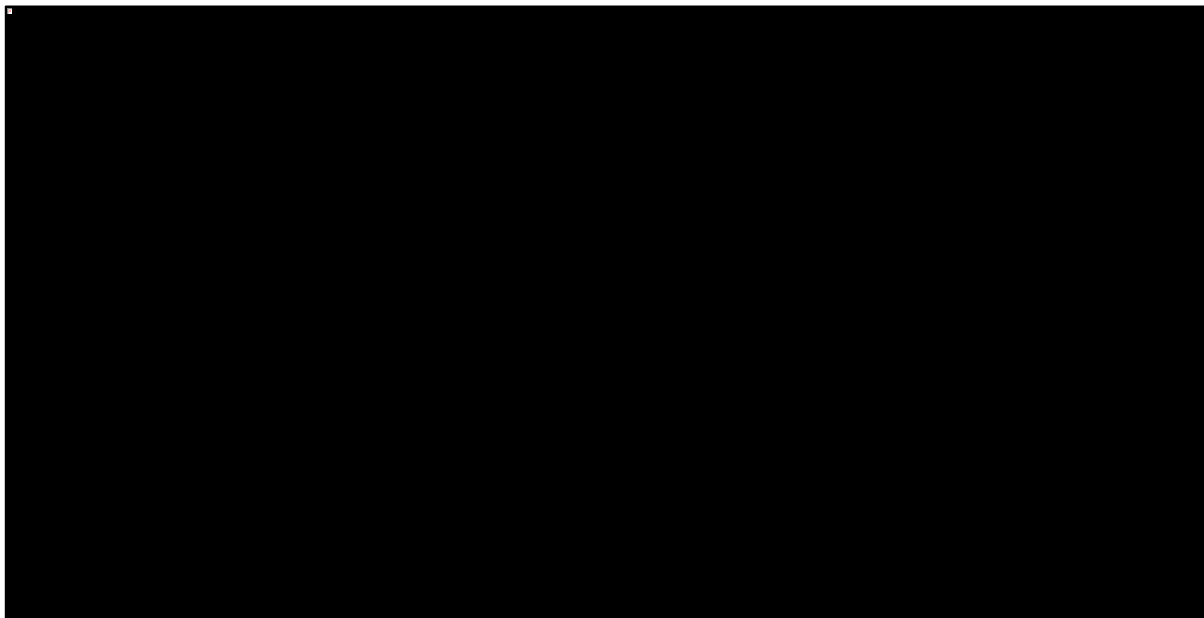
Tabela 36. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant podstawowy bez RSS).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań				Wartość refundacji [zł]			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
BRAFTOVI®, 75 mg; 42 kaps.	████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████
BRAFTOVI®, 50 mg; 28 kaps. ¹⁾	█	█	█	█	█	█	█	█
MEKTOVI®, 15 mg; 84 tab.	████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████

¹⁾ Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego o wykorzystywaniu w obliczeniach jedynie prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika w wariantcie bez uwzględnienia RSS, z wyszczególnieniem kosztów poszczególnych substancji czynnych, przedstawia Tabela 37. Kategoria „Inne koszty bezpośrednie” zawiera koszty świadczeń opieki zdrowotnej związanych z administracją leczenia, monitorowaniem przebiegu choroby i diagnostyką, a także leczeniem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii. Szczegółowo koszty te opisano w rozdziale 8 (str. 39).

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant bez uwzględnienia RSS - wyniki szczegółowe.

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
1. rok (01.2020-12.2020)				
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + binimetynib	██████████	██	██████████	█
Dabrafenib + trametynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib + kobimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
2. rok (01.2021-12.2021)				
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + binimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Dabrafenib + trametynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib + kobimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████
3. rok (01.2022-12.2022)				
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + binimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Dabrafenib + trametynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib + kobimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████
4. rok (01.2023-12.2023)				
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + binimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Dabrafenib + trametynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib + kobimetynib	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████

10.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: warianty skrajne – minimalny i maksymalny

10.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI® przedstawiono kolejno w Tabeli 38 i Tabeli 39.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	████████	91 833 906 zł	████████	████████
2. rok	████████	93 927 719 zł	████████	████████
3. rok	████████	96 069 271 zł	████████	████████
4. rok	████████	98 259 650 zł	████████	████████
Wartość refundacji produktów BRAFTOVI®, MEKTOVI®				
1. rok	████████	0 zł	████████	█
2. rok	████████	0 zł	████████	█
3. rok	████████	0 zł	████████	█
4. rok	████████	0 zł	████████	█

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	████████	96 954 948 zł	████████	████████
2. rok	████████	101 443 962 zł	████████	████████
3. rok	████████	106 140 818 zł	████████	████████

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
4. rok		111 055 138 zł		
Wartość refundacji produktów BRAFTOVI®, MEKTOVI®				
1. rok		0 zł		
2. rok		0 zł		
3. rok		0 zł		
4. rok		0 zł		

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] stosunku do scenariusza istniejącego o [redacted] w wariantcie minimalnym oraz o [redacted] w wariantcie maksymalnym, w pierwszych czterech latach refundacji (01.2020-12.2023). W łącznym horyzoncie pierwszych czterech lat refundacji enkorafenibu i binimetynibu, wydatki inkrementalne wynoszą odpowiednio [redacted] (w wariantcie podstawowym wynosiły one [redacted]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów leczniczych wchodzących w skład terapii EncoBini w scenariuszu nowym, wynosi kolejno [redacted] w wariantcie minimalnym oraz [redacted] w wariantcie maksymalnym. Prognozowaną strukturę wydatków oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI® przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 40. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant minimalny z RSS).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań				Wartość refundacji [zł] ¹⁾			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
BRAFTOVI®, 75 mg; 42 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BRAFTOVI®, 50 mg; 28 kaps. ²⁾	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MEKTOVI®, 15 mg; 84 tab.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

¹⁾ Koszty efektywne dla płatnika, tj. uwzględniające proponowany instrumentu dzielenia ryzyka; ²⁾ Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego o wykorzystywaniu w obliczeniach jedynie prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg.

Tabela 41. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant maksymalny z RSS).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań				Wartość refundacji [zł] ¹⁾			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
BRAFTOVI®, 75 mg; 42 kaps.	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAFTOVI®, 50 mg; 28 kaps. ²⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
MEKTOVI®, 15 mg; 84 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

¹⁾ Koszty efektywne dla płatnika, tj. uwzględniające proponowany instrumentu dzielenia ryzyka; ²⁾ Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego o wykorzystywaniu w obliczeniach jedynie prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg.

10.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI® przedstawiono kolejno w Tabela 38 i Tabela 39.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	■	91 833 906 zł	■	■
2. rok	■	93 927 719 zł	■	■
3. rok	■	96 069 271 zł	■	■
4. rok	■	98 259 650 zł	■	■
Wartość refundacji produktów BRAFTOVI®, MEKTOVI®				
1. rok	■	0 zł	■	■
2. rok	■	0 zł	■	■
3. rok	■	0 zł	■	■
4. rok	■	0 zł	■	■

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz istniejący)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	██████████	96 954 948 zł	██████████	██████████
2. rok	██████████	101 443 962 zł	██████████	██████████
3. rok	██████████	106 140 818 zł	██████████	██████████
4. rok	██████████	111 055 138 zł	██████████	██████████
Wartość refundacji produktów BRAFTOVI®, MEKTOVI®				
1. rok	██████████	0 zł	██████████	█
2. rok	██████████	0 zł	██████████	█
3. rok	██████████	0 zł	██████████	█
4. rok	██████████	0 zł	██████████	█

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego ██████████ w wariantach minimalnym oraz o ██████████ w wariantach maksymalnym, w pierwszych czterech latach refundacji (01.2020-12.2023). W łącznym horyzoncie pierwszych czterech lat refundacji enkorafenibu i binimetynibu, wydatki inkrementalne wynoszą odpowiednio ██████████ (w wariantach podstawowym wynosiły one ██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów leczniczych wchodzących w skład terapii EncoBini w scenariuszu nowym, wynosi kolejno ██████████ w wariantach minimalnym oraz ██████████ w wariantach maksymalnym. Prognozowaną strukturę wydatków oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI® przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 44. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant minimalny bez RSS).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań				Wartość refundacji [zł] ¹⁾			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
BRAFTOVI®, 75 mg; 42 kaps.	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAFTOVI®, 50 mg; 28 kaps. ²⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
MEKTOVI®, 15 mg; 84 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

¹⁾ Koszty efektywne dla płatnika, tj. uwzględniające proponowany instrumentu dzielenia ryzyka; ²⁾ Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego o wykorzystywaniu w obliczeniach jedynie prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg.

Tabela 45. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant maksymalny bez RSS).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań				Wartość refundacji [zł] ¹⁾			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
BRAFTOVI®, 75 mg; 42 kaps.	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAFTOVI®, 50 mg; 28 kaps. ²⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
MEKTOVI®, 15 mg; 84 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

¹⁾ Koszty efektywne dla płatnika, tj. uwzględniające proponowany instrumentu dzielenia ryzyka; ²⁾ Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego o wykorzystywaniu w obliczeniach jedynie prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg.

10.4 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 30 (rozdział 9.2, str. 49). Analiza wrażliwości dotyczy założeń oraz kalkulacji kosztów przedstawionych w ramach analizy podstawowej wpływu na budżet.

10.4.1 Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Tabela 46 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktów leczniczych MEKTOVI® i BRAFTOVI®.

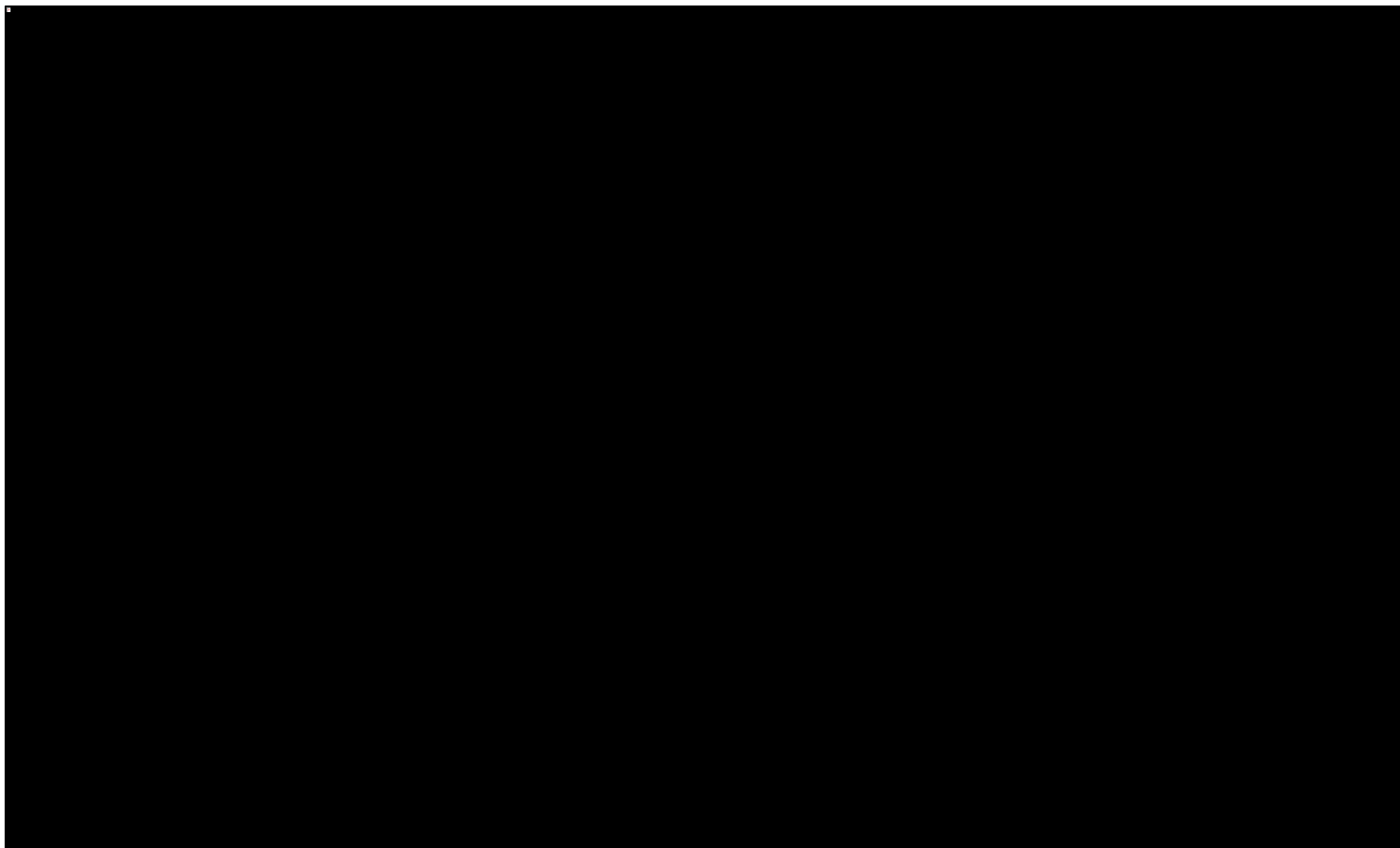
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości; PPP, wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Nr	Wariant	Składowa wyniku	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
0	Analiza podstawowa	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
1	Uwzględnienie RDI	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
2	Przyrost populacji z danych KRN	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
3	Stała wielkość populacji	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
4	2 lata do osiągnięcia udziałów	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
5	Natychmiastowe osiągnięcie udziałów	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
6	Udziały EB od wnioskodawcy	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
7	Udziały komp. z danych NFZ	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
8	Ceny komp. z obw. MZ	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
9	Ceny EB -5%	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
10	Ceny EB +5%	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████

Analiza wrażliwości dla wariantu uwzględniającego proponowany RSS wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej. Jedynym wariantem analizy wrażliwości, który ██████████ ██████████ był wariant 8. „Ceny komparatorów z obwieszczenia Ministra Zdrowia”. W pozostałych wariantach, w każdym roku refundacji należy oczekiwać ██████████. Inkrementalne wydatki w scenariuszu nowym względem obecnego wahają się od ██████████ w pierwszym roku, od ██████████ w drugim roku, od ██████████ w trzecim roku oraz od ██████████ w czwartym roku.

Wykres 8 na następnej stronie prezentuje wyniki analizy wrażliwości w formie graficznej.

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS dla produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI®.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

10.4.2 Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Tabela 47 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS.

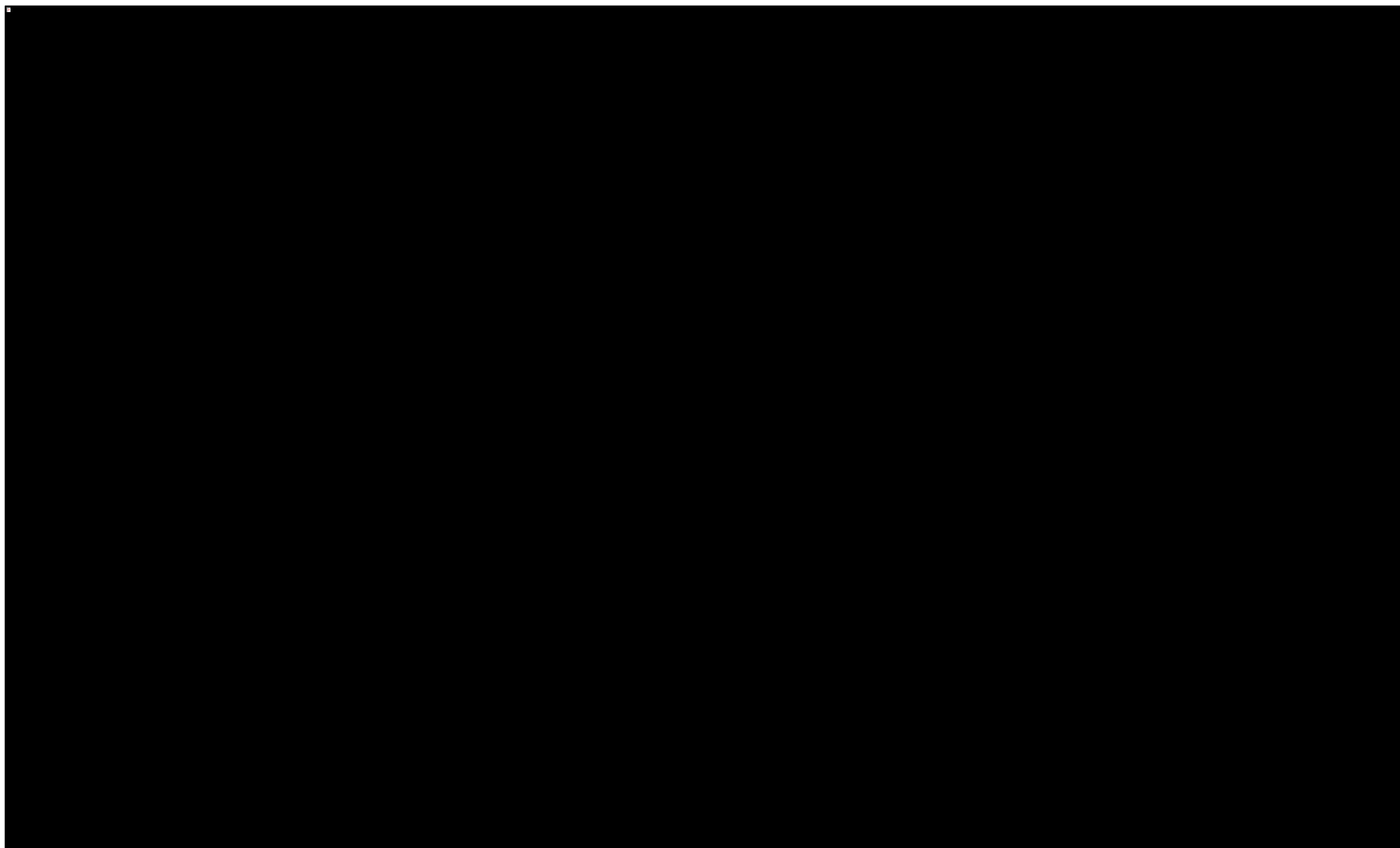
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.

Nr	Parametr	Składowa wyniku	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
0	Analiza podstawowa	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
1	Uwzględnienie RDI	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
2	Przyrost populacji z danych KRN	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
3	Stała wielkość populacji	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
4	2 lata do osiągnięcia udziałów	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
5	Natychmiastowe osiągnięcie udziałów	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
6	Udziały EB od wnioskodawcy	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
7	Udziały komp. z danych NFZ	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
8	Ceny komp. z obw. MZ	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
9	Ceny EB -5%	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████
10	Ceny EB +5%	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████
		Refundacja EncoBini [zł]	██████	██████	██████	██████

Analiza wrażliwości dla wariantu zakładającego brak proponowanego RSS wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej. We wszystkich wariantach, w każdym roku refundacji należy ██████████. Inkrementalne wydatki w scenariuszu nowym względem obecnego wahają się od ██████████ w pierwszym roku, od ██████████ w drugim, od ██████████ w trzecim oraz od ██████████ w czwartym roku refundacji.

Wykres 9 na następnym stronie prezentuje wyniki analizy wrażliwości w formie graficznej.

Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

10.5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® nie wpłynie na liczbę świadczeń opieki zdrowotnej, z których korzystają pacjenci z zaawansowaną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600. Wnioskowany program lekowy (*PL EncoBini*) posiada analogiczny zakres świadczeń gwarantowanych co istniejące programy lekowe B.48 (*MZ/26/10/2018*) oraz B.72 (*MZ/26/10/2018*), w ramach których refundowane są obecnie terapie anty-BRAF odpowiednio wemurafenibem i kobimety-nibem oraz dabrafenibem i tramety-nibem.

11 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 48).

Tabela 48. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla dorosłych pacjentów z nieoperacyjną lub przerzutową postacią czerniaka z występującą mutacją BRAF V600.
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

12 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie, korzystano z prognoz oraz modelowania matematycznego, do którego konieczne było przyjęcie pewnych założeń pozwalających oszacować przyszłe koszty porównywanych technologii medycznych. Założenia oraz wykorzystane parametry pochodziły z różnych źródeł oraz cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania.

Prognozowane udziały EncoBini oraz struktura rynku

Udziały docelowe terapii skojarzonej EncoBini przyjęto na podstawie odpowiedzi ekspertów z przeprowadzonego badania ankietowego. Założono przy tym, że EncoBini będzie [REDAKTOWANE] przejmować pacjentów od terapii obecnie refundowanych, osiągając docelowe udziały po [REDAKTOWANE] od refundacji. Fakt, że wszystkie założenia dotyczące rynku leczenia czerniaka z mutacją BRAF V600 oraz struktura udziałów terapii anty-BRAF pochodzą z jednego źródła zwiększa wiarygodność oszacowania (wysoka homogeniczność danych). Nadal pozostają to jednak oczekiwania i opinie ekspertów cechujące się dużą niepewnością.

Dodatkowym czynnikiem wpływającym na prognozowanie ilości pacjentów leczonych EncoBini (oraz terapiami anty-BRAF ogółem) w najbliższych latach jest utrzymywanie się trendu [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka i mutacją BRAF V600. W analizie

założono, że przez najbliższe cztery lata utrzyma się obecne tempo [REDAKTOWANE], jednakże jego wzrost bądź spadek wpłynąłby w znaczący sposób na liczebność populacji docelowej.

Brak uwzględnienia względnej intensywności dawki

Względna intensywność dawki (ang. RDI, *Relative Dose Intensity*) jest wskaźnikiem informującym o tym, jaki procent z planowanej dawki jest faktycznie przyjmowany przez pacjenta. W wariantcie podstawowym analizy nie uwzględniono RDI w celu zachowania spójności z wariantem podstawowym analizy ekonomicznej, w której zrezygnowano z uwzględnienia RDI z powodu dużych różnic w metodycie wyznaczania tego wskaźnika dla poszczególnych leków.

Jego uwzględnienie w analizie wpływu na budżet miałyby dwa skutki. Po pierwsze zwiększyłyby ono liczebność populacji docelowej w wariantcie oszacowania na podstawie danych refundacyjnych (mniej miligramów przypadających na jedną pacjentoterapię), a po drugie zmniejszyłyby koszty lekowe. Skutki te mają przeciwny wpływ na całkowity koszt ponoszony przez płatnika publicznego, do pewnego stopnia się równoważąc. Warto przy tym wspomnieć, że uwzględnienie RDI w analizie wrażliwości [REDAKTOWANE] pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym, a więc założenie o nieuwzględnieniu RDI w analizie podstawowej jest założeniem konserwatywnym.

13 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowaną (nieoperacyjną lub przerzutową) postacią czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600. Przeprowadzono oszacowanie obecnej liczebności populacji docelowej, a także jej prognozę ilościową w czteroletnim horyzoncie czasowym. Analiza w wariantcie podstawowym wykazała [REDAKTOWANE] wydatków płatnika, związany z [REDAKTOWANE]. W czteroletnim horyzoncie czasowym analizy wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w scenariuszu nowym względem scenariusza aktualnego, co odpowiada [REDAKTOWANE].

Wyznaczona liczebność populacji docelowej (tożsamej z populacją obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana) wynosi 231 pacjentów (na rok 2018). Korzystając z danych DGL NFZ wyznaczono [REDAKTOWANE] liczebności populacji docelowej. W latach 2020-2023, które obejmuje czteroletni horyzont czasowy analizy, wielkości populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE].

Analiza uwzględnia następujące rodzaje kosztów związanych z leczeniem czerniaka: koszty zakupu leków, koszty świadczeń diagnostycznych i monitorowania przebiegu choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty administracji leczenia. Koszty lekowe są odpowiedzialne za przeważającą część kosztów ([REDAKTOWANE] kosztów ponoszonych przez płatnika). Koszty lekowe [REDAKTOWANE] scenariuszu nowym względem scenariusza obecnego, co jest związane z [REDAKTOWANE].

Poza wariantem podstawowym, analiza zawierała również dwa skrajne warianty oszacowania populacji i udziałów rynkowych. W wariantcie minimalnym łączne wydatki płatnika [REDAKTOWANE], a w wariantcie maksymalnym o [REDAKTOWANE] (wariant podstawowy – [REDAKTOWANE]).

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników analizy wpływu na budżet. Całkowite wydatki inkrementalne ponoszone przez płatnika publicznego w 4-letnim horyzoncie czasowym wahają się od [REDAKTOWANE] (analiza podstawowa: [REDAKTOWANE]). Wariantami generującymi największą zmienność były warianty zmieniające ceny leków, przy czym po przyjęciu cen komparatorów zgodnych z obwieszczeniem MZ, analiza wskazywała na [REDAKTOWANE] w 4-letnim horyzoncie analizy.

Analiza kliniczna (*AKL EncoBini 2018*) wykazała różnice w skuteczności terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem względem terapii dabrafenibem i trametynibem, a także względem terapii wemurafenibem i kobimetynibem, na korzyść terapii EncoBini. Głównym źródłem danych o skuteczność terapii skojarzonej EncoBini jest obecnie badanie *COLUMBUS* (publikacja *Dummer 2018*), porównujące terapię skojarzoną EncoBini z monoterapią wemurafenibem. Wskazuje ono na istotne statystycznie różnice w przeżyciu całkowitym, przeżyciu wolnym od progresji, a także lepszy profil bezpieczeństwa wyrażany mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w 3 oraz 4 stopniu nasilenia.

Przeprowadzona równolegle analiza ekonomiczna w formie analizy użyteczności kosztów wskazała na [REDAKTOWANE] terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem (*AE EncoBini 2018*).

14 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib) wiązałaby się z [REDAKTOWANO] płatnika publicznego w ramach leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) stadium czerniaka z mutacją BRAF V600, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem względem obecnie refundowanych w tym wskazaniu terapii anty-BRAF (AKL *EncoBini 2018*). W przeprowadzonej równolegle analizie ekonomicznej w formie analizy kosztów-użyteczności terapia EncoBini wiązała się z efektami klinicznymi w postaci 0,5 inkrementalnych QALY względem terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz 0,58 QALY względem terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem, osiąganymi w dożywotnym horyzoncie analizy ekonomicznej (AE *EncoBini 2018*).

Terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem byłaby trzecią terapią anty-BRAF refundowaną w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w Polsce, będąc jednocześnie najskuteczniejszą z dostępnych alternatyw. Oczekiwania co do jej skuteczności są wysokie wśród ekspertów klinicznych, na co wskazuje choćby prognozowy przez ekspertów udział terapii EncoBini w rynku leczenia czerniaka terapiami anty-BRAF wynoszący [REDAKTOWANO] w przypadku jej refundacji. Aktualnie praktyka kliniczna zakłada, że pacjenci z łagodniejszym przebiegiem choroby leczeni są immunoterapią (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab), która daje szansę na potencjalne wyleczenie, kosztem mniej przewidywalnej dynamiki odpowiedzi (*Whitman 2018*), a pacjentom z gorzej rokującym gwałtownym przebiegiem choroby podaje się terapię celowaną anty-BRAF (obecnie dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem oraz kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem). Refundacja kolejnej terapii anty-BRAF w postaci enkorafenibu i binimetynibu miałaby więc znaczący wpływ na długość przeżycia, a także jakość życia u pacjentów ze źle rokującą postacią zaawansowanego czerniaka.

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

15.2 Badanie ankietowe

Firma Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o. zleciła przeprowadzenie badania ankietowego wśród lekarzy onkologów z praktyką w leczeniu czerniaka mającego na celu analizę rynku leczenia zaawansowanego stadium czerniaka z mutacją BRAF V600 u dorosłych pacjentów. Badanie przeprowadzono w sierpniu oraz wrześniu 2018 roku. Szczegóły dotyczące celu oraz metodologii badania przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Informacje na temat przeprowadzonego badania ankietowego.

Cel badania	Metodologia i realizacja
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Tabela 50 przedstawia zebrane odpowiedzi ekspertów oraz obliczone na ich podstawie statystyki (o ile nie wskazano inaczej, z odpowiedzi ekspertów wyciągano średnią ważoną, za wagi przyjmując liczbę chorych leczonych przez eksperta) wykorzystane w analizie wpływu na budżet.

Tabela 50. Wykorzystane w analizie wpływu na budżet informacje uzyskane od ekspertów w badaniu ankietowym.

Oszacowanie	Przyjęta w analizie wartość	Błąd standardowy próby					
Informacje ogólne dotyczące praktyki klinicznej							
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600							
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie anty-BRAF w pierwszej linii leczenia							
Odsetek pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia, po leczeniu immunoonkologicznym w pierwszej linii							
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie anty-BRAF w drugiej linii leczenia							
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie anty-BRAF w trzeciej linii leczenia							
Informacje na temat podziału rynku w pierwszej linii leczenia anty-BRAF							
Udział terapii DabraTreme (sc. aktualny)							
Udział terapii CobiVemu (sc. aktualny)							
Udział terapii DabraTreme (sc. nowy)							
Udział terapii CobiVemu (sc. nowy)							
Udział terapii EncoBini (sc. nowy)							

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

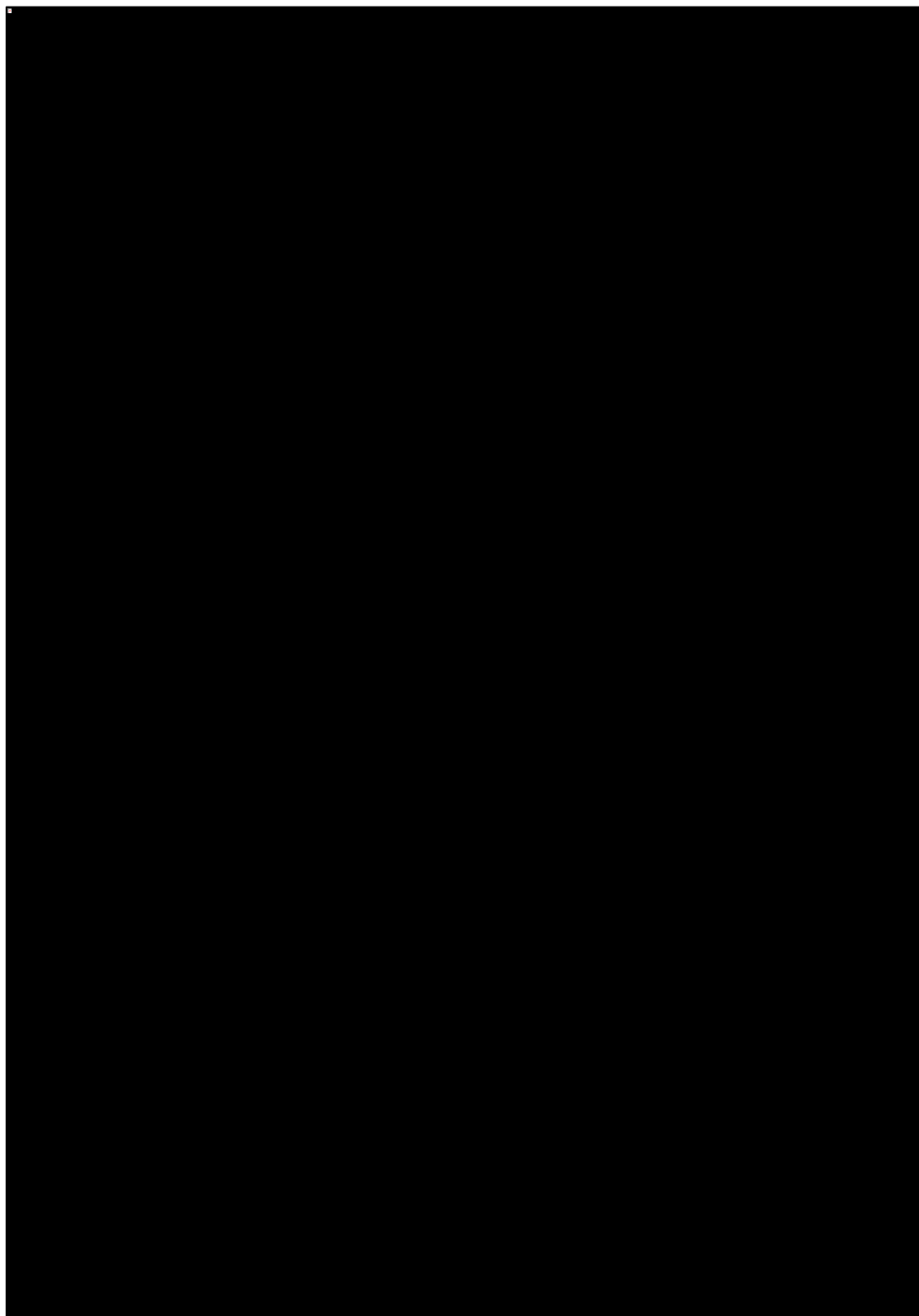
Oszacowanie	Przyjęta w analizie wartość	Błąd standardowy próby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Informacje na temat podziału rynku w drugiej linii leczenia anty-BRAF							
Udział terapii DabraTrame (sc. aktualny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział terapii CobiVemu (sc. aktualny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział terapii DabraTrame (sc. nowy)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział terapii CobiVemu (sc. nowy)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział terapii EncoBini (sc. nowy)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Informacje na temat dynamiki przejmowania rynku przez EncoBini							
Czas, po którym EncoBini osiągnie zakładane udziały docelowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prognozowana dynamika wzrostu udziałów EncoBini	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podział rynku w III linii leczenia anty-BRAF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Na następnych stronach załączono trzystronicowy kwestionariusz wypełniany przez ekspertów.

Rysunek 1. Strona tytułowa kwestionariusza.



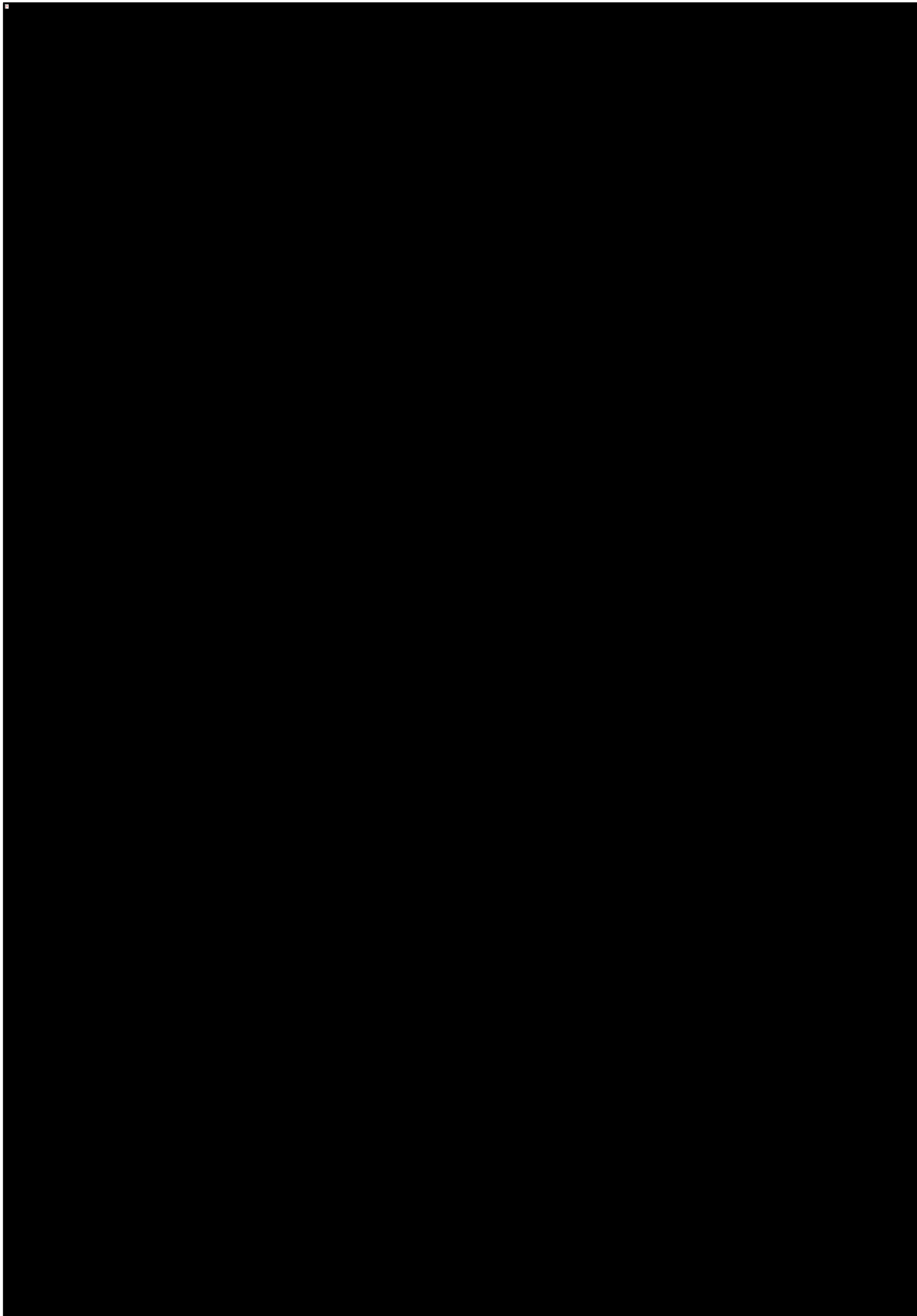
Rysunek 2. Schemat przedstawiający obecną praktykę kliniczną w leczeniu czerniaka z mutacją BRAF V600.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Rysunek 3. Pytania do schematu oraz dotyczące dynamiki przejmowania udziałów.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib).....	17
Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka z mutacją BRAF V600 (rok 2018).	24
Tabela 3. Oszacowanie ilości pacjentoterapii w programach lekowych związanych z terapią czerniaka w 2017 roku na podstawie danych ze Sprawozdania z działalności NFZ.	26
Tabela 4. Suma unikalnych pacjentów, którym wydano lek w ramach programów lekowych B.48 oraz B.72 w latach 2016-17.	27
Tabela 5. Liczebność populacji docelowej w latach 2020-23.	29
Tabela 6. Dane z badania ankietowego dotyczące struktury rynku leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600.	31
Tabela 7. Prognozowana struktura leczonych w scenariuszu istniejącym.	31
Tabela 8. Udziały rynkowe testowane w ramach analizy wrażliwości.	32
Tabela 9. Prognozowana struktura leczonych w scenariuszu nowym.	33
Tabela 10. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.	35
Tabela 11. Ilość pacjentów otrzymujących terapię EncoBini - prognoza wnioskodawcy.	36
Tabela 12. Liczebność populacji docelowej oraz udziały rynkowe w wariantach analizy.	37
Tabela 13. Urzędowe ceny produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® w przypadku umieszczenia ich w wykazie leków refundowanych.	40
Tabela 14. Koszt opakowania jednostkowego (cena brutto) EncoBini® w zależności od uwzględnienia RSS.	40
Tabela 15. Urzędowe ceny komparatorów na podstawie obwieszczenia MZ.	41
Tabela 16. Liczba i wartość refundacji oraz obliczony koszt za miligram substancji.	41
Tabela 17. Dawkowanie leków wchodzących w skład terapii EncoBini.	42
Tabela 18. Koszty lekowe terapii EncoBini (analiza podstawowa).	43
Tabela 19. Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych terapii.	43
Tabela 20. Koszty lekowe porównywanych terapii.	43
Tabela 21. Koszty lekowe porównywanych terapii w analizie wrażliwości (na podstawie obwieszczenia MZ).	44
Tabela 22. Założenia dotyczące kosztów administracji leków uwzględnionych w modelu.	44
Tabela 23. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów niewymagających hospitalizacji.	45
Tabela 24. Odsetek pacjentów wymagający hospitalizacji w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. ..	45
Tabela 25. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów wymagających hospitalizacji.	46
Tabela 26. Koszt jednostkowy wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	46
Tabela 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii anty-BRAF.	46
Tabela 28. Koszty diagnostyki i monitorowania.	47
Tabela 29. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.	48

Tabela 30. Zestawienie założeń i parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.....	49
Tabela 31. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych na leczenie chorych z czerniakiem wchodzących w skład populacji docelowej.....	50
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie z uwzględnieniem RSS.....	51
Tabela 33. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant podstawowy z RSS).....	52
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant z uwzględnieniem RSS - wyniki szczegółowe.	53
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie bez uwzględnienia RSS.	54
Tabela 36. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant podstawowy bez RSS).	55
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant bez uwzględnienia RSS - wyniki szczegółowe.....	56
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	58
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	58
Tabela 40. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant minimalny z RSS).	59
Tabela 41. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant maksymalny z RSS).	60
Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	60
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	61
Tabela 44. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant minimalny bez RSS).	62
Tabela 45. Prognozowana liczba i wartość zrefundowanych opakowań BRAFTOVI®, MEKTOVI® w scenariuszu nowym (wariant maksymalny bez RSS).	62
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości; PPP, wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS.	63
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.....	65
Tabela 48. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®.	67
Tabela 49. Informacje na temat przeprowadzonego badania ankietowego.....	74
Tabela 50. Wykorzystane w analizie wpływu na budżet informacje uzyskane od ekspertów w badaniu ankietowym.	75

Spis wykresów

Wykres 1. Dane o zachorowalności na złośliwego czerniaka skóry z Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999-2015 oraz dopasowana do nich wykładnicza krzywa parametryczna.....	25
Wykres 2. Trend wykładniczy dopasowany do danych o sumie pacjentów w programach lekowych B.48 oraz B.72.	28
Wykres 3. Prognozowana liczba leczonych terapiami anty-BRAF, scenariusz istniejący.....	32
Wykres 4. Prognozowana liczba leczonych terapiami anty-BRAF, scenariusz nowy.	34
Wykres 5. Udział rynkowy terapii anty-BRAF oraz immunoterapii w latach 2015-2018.	36
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant z uwzględnieniem RSS.....	52
Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant bez uwzględnienia RSS.	56
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS dla produktów leczniczych BRAFTOVI®, MEKTOVI®.	64
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.	66

Piśmiennictwo

- AE EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2018 r.
- AKL EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna. Kraków, 2018 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2018 r.
- Ascierto 2018** Ascierto PA, Bastholt L, Ferrucci PF, Hansson J, Márquez Rodas I, Payne M, Robert C, Thomas L, Utikal JS, Wolter P, Kudlac A, Tuson H, McKendrick J. The impact of patient characteristics and disease-specific factors on first-line treatment decisions for BRAF-mutated melanoma: results from a European expert panel study. *Melanoma Res.* 2018 Aug;28(4):333-340.
- BIA Cotellic® 2016** MAHTA. Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa 2016. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AW/181_AW_OT_4351_27_Cotellic_BIA_1_1_14_10_216.pdf , data dostępu: 08.11.2018.
- BIA Tafilar®, Mekinist® 2016** HealthQuest. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafilar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2015. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AW/115_AW_OT_4351_19_TAF+MEK_czerniak_BIA_08.07.2016.pdf , data dostępu: 08.11.2018.
- ChPL BRAFTOVI®** Charakterystyka Produktu Leczniczego BRAFTOVI®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 08.11.2018.
- ChPL MEKTOVI®** Charakterystyka Produktu Leczniczego MEKTOVI®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 08.11.2018.
- DGL/2018/068** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr, 68/2018/DGL z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie program lekowego. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-682018dgl,6792.html> , data dostępu: 05.11.2018.
- DSOZ/2017/054** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 54/2017/DGL z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-542017dgl,6593.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- DSOZ/2017/105** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 105/2017/DSOZ z dnia 13 października 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1052017dsoz,6674.html> , data dostępu: 05.11.2018.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

- DSOZ/2017/119** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- DSOZ/2018/064** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 64/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- DSOZ/2018/074** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- Dummer 2018** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (*COLUMBUS*): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5):603-615.
- HSC 2014** Horizon Scanning Centre. Vemurafenib and cobimetinib for previously untreated BRAFV600 mutation positive, unresectable, locally advanced ir metastatic melanoma – first line. Dostęp online: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2641.459fdcd9.VemurafenibandCobimetinib_July2014.pdf , data dostępu: 08.11.2018.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012;2:41-47.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/10/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018.
Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r>, data dostępu 08.11.2018 r.
- NFZ/23/11/2018** Komunikat DGL: informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do sierpnia 2018 r. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7251.html> , data dostępu: 28.11.2018 r.
- NICE TA 396** Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma. Technology appraisal guidance [TA396]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/documents/committee-papers> , data dostępu: 17.10.2018.

- NICE TA 414** Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance [TA414]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/documents/committee-papers> , data dostępu: 17.10.2018.
- PL EncoBini** Program lekowy „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C 43). Materiały otrzymane od wnioskodawcy.
- PTOK 2013** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Grzesiakowska U, Herman K, Nowecki ZI, Polkowski W, Kalinka-Warzocho E, Świtaj T, Zaucha R, Rudnicka L, Krzakowski M. Czerniaki skóry. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf , data dostępu 19.09.2018.
- Skórzewska 2011** Skórzewska M, Stępak E, Polkowski WP. Stan obecny oraz perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka. *Journal of Oncology* 2011;61(4):367-379.
- Styperek 2012** Styperek A, Kimball AB. Malignant Melanoma: The Implications of Cost for Stakeholder Innovation. *Am J Pharm Benefits*. 2012;4(2):66-76.
- UR/15/2018/III** Uchwała Rady NFZ numer 15/2018/III z dnia 27 czerwca 2018 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2017 r. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-152018iii,6458.html> , data dostępu: 29.10.2018.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Whitman 2018** Whitman ED, Liu FX, Cao X, Diede SJ, Haiderali A, Abernethy AP. Treatment patterns and outcomes for patients with advanced melanoma in US oncology clinical practices. *Future Oncol*. 2018 Sep 25.