

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.00



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W POOPERACYJNEJ, UZUPEŁNIAJĄCEJ TERAPII CZERNIAKA SKÓRY



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: luty 2019

W dniu 26 czerwca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.32.2019.DG.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

W dniu 3 lipca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.32.2019.NSz.11 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	11
1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2018.....	12
1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	13
1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
1.3.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	14
1.4. Interwencja oceniana	24
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	27
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	27
2.2. Forma analizy.....	28
2.3. Perspektywa analizy	28
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	28
2.5. Populacja docelowa	28
2.6. Udziały interwencji w populacji docelowej	32
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	32
2.6.2. Scenariusz nowy	33
2.7. Zużycie zasobów.....	33
2.7.1. Leczenie uzupełniające PEMBR, strategia oczekiwania	34
2.7.2. Leczenie pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych	35
2.8. Koszty.....	39
2.8.1. Koszty leków	39
2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe.....	41
Szczegółowa metoda uwzględnienia kosztów w analizie BIA	42
2.9. Analiza wrażliwości	43
2.10. Podsumowanie.....	44
3. WYNIKI ANALIZY	45

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
3.5. Podsumowanie.....	49
4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	51
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	51
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	51
5. PODSUMOWANIE	53
6. WNIOSKI	54
7. OGRANICZENIA.....	55
8. DYSKUSJA	56
9. BIBLIOGRAFIA	58
10. SPIS ELEMENTÓW	61
10.1. Spis tabel	61
10.2. Spis wykresów	62
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	63
ANEKS A.....	65
A.1. Analiza wrażliwości	65
[REDACTED]	
[REDACTED]	
A.1.3. Podsumowanie	67
A.2. Populacja docelowa	67
A.2.1. Źródła danych	67
A.2.2. Analiza danych.....	68
A.2.3. Dane kliniczne z analizy ekonomicznej.....	71

Indeks skrótów

AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BRAF+	Obecność mutacji w genie BRAF
BRAF-	Brak mutacji w genie BRAF
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
COBI	Kobimetynib
DAB	Dabrafenib
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IPI	Ipilimumab
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIWO	Niwolumab
PL	Program lekowy
PEMBR	Pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
TRAM	Trametynib

- WLR** Wykaz leków refundowanych
- WEM** Wemurafenib
- ZUS** Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda® (PEMBR, pembrolizumab) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że PEMBR będzie finansowany w ramach programu lekowego *Leczenie uzupełniające, pooperacyjne, czerniaka skóry pembrolizumabem (ICD-10 C43)*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IIIA z przynajmniej 1 przerzutem >1 mm lub w stadiach IIIB–IIIC wg klasyfikacji AJCC wersja 7. (ang. *American Joint Committee on Cancer*), u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III nie później niż w ciągu ostatnich 16 tygodni przed włączeniem do leczenia PEMBR.

Biorąc pod uwagę wytyczne postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, obecnym standardem postępowania z pacjentami z populacji docelowej jest strategia polegająca na obserwacji zmian pacjenta. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla PEMBR w analizowanym wskazaniu będzie on technologią, która zastąpi obecny standard postępowania u nowych pacjentów, którzy kwalifikują się do populacji docelowej.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) o liczbie zachorowań na czerniaka skóry, dane epidemiologiczne dotyczące stadia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, dane o progresji choroby ze stadium I/II do stadium III oraz możliwości kwalifikowania się do resekcji zmiany chorobowej w stadium III czerniaka (odsetek operacyjnych).

Na potrzeby analizy konieczne było określenie skuteczności porównywanych interwencji, na którą składają się czas wolny od przerzutów odległych oraz czas do wystąpienia wznowy miejscowej. Dla PEMBR istotny jest również czas trwania terapii. W tym celu wykorzystano dane z opracowanego równoległe modelu ekonomicznego. Ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego dla pacjentów, u których wystąpią przerzuty odległe uwzględniono kolejną linię leczenia za pomocą schematów refundowanych obecnie w ramach trzech programów lekowych dedykowanych pacjentom z zaawansowanym czerniakiem (B.48, B.59, B.72). Dane o skuteczności tych schematów przyjęto także na podstawie analizy ekonomicznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (PEMBR w populacji docelowej oraz leki stosowane po wystąpieniu przerzutów odległych), podania leków, kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii, monitorowania stanu zdrowia poza programem lekowym, leczenia wznowy miejscowej, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania PEMBR w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry po resekcji czerniaka w stadium III. W scenariuszu nowym założono, że PEMBR będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanej populacji. W wariancie podstawowym analizy założono, że wśród nowych pacjentów z populacji docelowej rozpowszechnienie PEMBR będzie stopniowo wzrastać i na koniec 2-letniego horyzontu wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymają takie leczenie.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Dla zmiennych mających kluczowy wpływ na wyniki analizy (liczebność populacji docelowej, udziały PEMBR w miejsce obserwacji pacjentów) przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

■ Wnioski końcowe

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda® (PEMBR, pembrolizumab) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry.

1.2. Problem zdrowotny

Czerniak złośliwy (ang. *malignant melanoma*; ICD–10: C43) wywodzi się z nowotworowo zmienionych melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czerniak może występować w trzech formach:

- **czerniak skóry** (ang. *cutaneous melanoma*: 91% przypadków),
- czerniaki pozaskórne (9% przypadków):
 - **czerniak gałki ocznej** (ang. *ocular melanoma, uveal melanoma, choroidal melanoma*),
 - **czerniak błon śluzowych** (ang. *mucosal melanoma*) [1].

Według danych zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem w ramach projektu Globocan, w 2018 roku odnotowano ponad 287 tys. przypadków zachorowań i ponad 60 tys. zgonów z powodu czerniaka. W Europie, w 2018 roku odnotowano ponad 144 tys. zachorowań i ponad 27 tys. zgonów związanych z czerniakiem [2]. W Polsce, według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2016 roku odnotowano 3 656 przypadków zachorowań na czerniaka (dla rozpoznania ICD-10 C43) i 1 386 zgonów z nimi związanych.

Wyniki ankiety przeprowadzonej w czterech instytucjach onkologicznych w Polsce, specjalizujących się w leczeniu czerniaka pokazały, że rozkład stadiów zaawansowania choroby wśród pacjentów prezentuje się w następujący sposób:

- stadium I – 30%,
- stadium II – 40%,
- stadium III operacyjne – 10%,
- stadium III nieoperacyjne – 15%,
- stadium IV – 5% [2].

Czerniak jest nowotworem generującym koszty społeczne oraz ekonomiczne oraz wpływającym na obniżenie jakości życia pacjentów. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS,

zaobserwowano wzrost liczby dni w latach 2013–2017, w ciągu których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu czerniaka (80,9 tys. w roku 2013 i 101,5 tys. w roku 2017). Podobnie wygląda sytuacja z liczbą zaświadczeń lekarskich (druk L4), wydanych pacjentom z czerniakiem (dla rozpoznania ICD-10 C43). W ciągu ostatnich lat odnotowano wzrost wydanych L4 (3,9 tys. w roku 2013 i 5,5 tys. w roku 2017) [1].

Wskaźnik 5-letnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Dla stadium III jest dość niski i wynosi około 40%. Nawroty czerniaka występują wśród 51% osób z pierwotną diagnozą czerniaka w III stadium zaawansowania.

Wybór metody leczenia czerniaka jest determinowany przez stopień zaawansowania choroby. W przypadku czerniaka we wczesnym stadium oraz w operacyjnym stadium regionalnego zaawansowania (III stadium operacyjne) podstawą jest leczenie chirurgiczne. Dla przypadków bardziej zaawansowanych i uogólnionych (nieoperacyjne stadium regionalnego zaawansowania (III stadium nieoperacyjne) oraz stadium rozlane (IV)) należy opracować zindywidualizowane leczenie uzupełniające, które uwzględnia metody jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia (np. pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab) i terapie celowane [1].

Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem skóry w stadium regionalnego zaawansowania (III stadium) jest leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym usunięciu zmian nowotworowych, czyli radykalna operacja zmiany pierwotnej (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotne z uwzględnieniem marginesu chirurgicznego i tkanki podskórnej leżącej pod zajęтым obszarem skóry) oraz wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia).

Obecnie w praktyce klinicznej u chorych po wykonanej radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego. Chorzy po leczeniu chirurgicznym poddawani są obserwacji zmian. Niemniej jednak w ostatnim czasie w ramach badań klinicznych istotną rolę w terapii adjuwantowej czerniaka odgrywa pembrolizumab, który w dniu 12 grudnia 2018 roku został zarejestrowany we wskazaniu: terapia adjuwantowa czerniaka skóry w stadium III zaawansowania u dorosłych, którzy przeszli całkowitą resekcję zmian [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Stan aktualny

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, przedstawionych w ramach analizy problemu decyzyjnego [1], u chorych z czerniakiem w stadium III po leczeniu chirurgicznym (radykalna operacja zmiany pierwotnej, limfadenektomia) nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego, do których obecnie zalicza się chemioterapię lub immunoterapię. Radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach [3].

Na podstawie wyników badania klinicznego ECOG 1684 w rozważanym wskazaniu zarejestrowany jest interferon α -2b w wysokich dawkach dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz uwzględniając jego toksyczność, zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane [3].

1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2018 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2020–2021. Pembrolizumab w analizowanym wskazaniu został zarejestrowany w dniu 12 grudnia 2018 r. Wyznaczona liczba pacjentów została oszacowana przy założeniu jego dostępności w całym roku 2018.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozd. A.2.2). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2018 roku wynosi 482 osoby (w pliku obliczeniowym wartość oszacowana na arkuszu 'NHF 2018').

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2018 roku

	Parametr	Źródło	Odsetek	2018
1. Liczba nowych pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry	Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry u dorosłych pacjentów	KRN	-	3 647
2. Pacjenci z czerniakiem złośliwym skóry w III stadium w momencie diagnozy	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	[2]	25,00%	912
	Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy		70,00%	2 533
3. Pacjenci z czerniakiem złośliwym skóry w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium III	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, u których dokonano biopsji węzła wartowniczego	[5]	57,69%	1 473
	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium III	[5–8]	19,95%	294
4. Liczba pacjentów, u których dokonano resekcji	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III, u których dokonano resekcji	[2]	40,00%	482 ^a
Liczebność populacji docelowej				482

a) obliczony jako suma 912 + 294 oraz po uwzględnienia odsetka 40%

1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne płatnik publiczny nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą PEMBR. Jedyne koszty, jakie ponosi płatnik publiczny w populacji docelowej związane są obserwacją pacjentów. Wielkość tych wydatków oszacowano analogicznie jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA dla pierwszego roku (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2) dla wyznaczonej liczebności populacji docelowej dla 2018 roku.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej (nowi pacjenci w tej populacji w roku 2018) analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie (w pliku obliczeniowym wartość oszacowana na arkuszu 'NHF 2018').

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku [mln zł]

Kategoria kosztowa		Wydatki [mln zł]
Łączne wydatki, w tym		[REDACTED]
Pacjenci bez przerzutów odległych (oczekiwanie, leczenie adjuwantowe)	Pembrolizumab – koszt leku	[REDACTED]
	Pembrolizumab – podanie leku	[REDACTED]
	Monitorowanie stanu zdrowia^a	[REDACTED]
	Leczenie wznowy miejscowej	[REDACTED]
	Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]
Pacjenci z przerzutami odległymi^b	Leczenie^c	[REDACTED]
	Monitorowanie stanu zdrowia po progresji	[REDACTED]
	Opieka terminalna	[REDACTED]

a) monitorowanie stanu zdrowia w ramach strategii oczekiwania, b) pacjenci z populacji docelowej, u których wystąpi progresja w roku 2018; c) koszt leków, podania leków, diagnostyki i monitorowania

1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Komisja Europejska przyznała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Keytruda® na terenie Unii Europejskiej w dniu 17 lipca 2015 roku. Produkt ten jest refundowany w Polsce w leczeniu pacjentów z:

- czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV wcześniej nieleczonych lub po nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniu systemowym czerniaka lub braku tolerancji niepozwalającym na jego kontynuację od 1 lipca 2016 roku w ramach programu lekowego B.59: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD – 10 C43)” oraz
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu z ekspresją PDL1≥50% od 1 maja 2018 roku w ramach PL B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów otrzymujących PEMBR w wymienionych programach lekowych na podstawie sprawozdań NFZ dotyczących realizacji programów lekowych, dostępnych w serwisie IKAR Pro [9] (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2017 rok*

Program lekowy	Liczba osób otrzymujących PEMBR
B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc	bd.
B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	355
Łącznie	355

*w I połowie 2018 roku pembrolizumab w programie B.6 stosowało 20 osób, natomiast w programie B.59 285 osób

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenie adjuwantowe czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji, a więc w populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym, u żadnej osoby z populacji docelowej wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana.

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

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Keytruda® może być zastosowany zamieszczono w rozdziale 1.4. Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji zgodnej z zapisem ChPL.

1.3.4.1. Czerniak złośliwy skóry

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku czerniaka skóry zaczerpnięto z danych KRN [10] dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C43 w latach 1999–2016. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe) założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki. Do danych dopasowano trend liniowy otrzymując prognozę na kolejne lata, w tym na rok 2018 (rozd. 2.5).

Zaawansowany czerniak

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [2], w której raportowano, iż pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) to 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. Pacjenci ci kwalifikują się do leczenia farmakologicznego, w tym z zastosowaniem pembrolizumabu. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów *in-transit*, terapią z wyboru

jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka złośliwego, wczesne wykrycie i usunięcie czerniaka daje blisko 90% prawdopodobieństwo wyzdrowienia [3, 11]. Niemniej jednak u części pacjentów pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego następuje progresja choroby do stadium nieoperacyjnego. Pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do postaci zaawansowanej (nieoperacyjnej) czerniaka ze stadiów I, II i III (jedynie dla chorych w stadium III możliwe byłyby szczegółowe obliczenia na podstawie danych z analizy ekonomicznej [12]). W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że występuje ona u 10% analizowanej grupy chorych, najpewniej zawiązując wartość rozważanego parametru. Najczęściej wznowa choroby następuje po 1–3 latach od zabiegu. Z tego względu w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją choroby z niższych stanów uwzględnioną wartość odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim, co w świetle rosnącej zapadalności czerniaka złośliwego w Polsce jest podejściem prawdopodobnie zawiązującym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

Tabela 4.
Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.

Rok	Źródło	Odsetek	2018
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego wśród dorosłych	KRN	-	3 647
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	[2]	80%	2 918
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	[2]	20%	729
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów	[3, 11]	10% ^a	283
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	-	-	1 012

a) spośród 2 825 pacjentów w stadium I, II lub III (operacyjnym) w roku 2017

Pooperacyjne leczenie uzupełniające w stadium III

Podgrupa ta jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy i wyniosła w roku 2018 482 chorych (Tabela 1).

Rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego

Zgodnie z danymi przytoczonymi w opinii Prezesa AOTMiT nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017 r., populacja docelowa wynosi 8 dzieci.

1.3.4.2. NDRP I linia leczenia

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuca oszacowano analogicznie jak w przypadku czerniaka. W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka płuca w latach 2017-2018 (Tabela 5).

Tabela 5.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2017	2018
Liczba nowych przypadków zachorowań na raka płuca	22 020	22 167

Oszacowanie liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej (leczenie skojarzone z chemioterapią) przeprowadzono na podstawie publikacji odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc określono na podstawie publikacji Barni 2015 [13]. Odsetek pacjentów w stadium IV w momencie diagnozy oszacowano na podstawie publikacji Ramlau 2017 [14], natomiast odsetek pacjentów z progresją ze wcześniejszych stanów do stadium IV zgodnie z publikacją Sugimura 2007 [15]. Na podstawie tych publikacji oszacowano, że liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV to 13 863.

Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjęto, jako średnią wartość z czterech badań (Adamowicz 2017 [16], Socha 2013 [17], Kasprzyk 2015 [18] oraz Opoka 2013 [19]). Natomiast odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK na podstawie publikacji McKay 2016 [20], Schuette 2015 [21] oraz Abernethy 2017 [22].

W poniższej tabeli (Tabela 6) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia zgodnie z zapisem ChPL.

Tabela 6.
Oszacowanie liczby pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	KRN		22 167
Liczba pacjentów z NDRP	[13]	85%	18 842
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	[14]	60,5%	11 391
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	[14]	39,5%	7 451
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	[15]	33,2%	2 472
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	-	-	13 863
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	[16–19]	53,7%	7 446
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	[20–22]	85,0%	6 332
Liczba dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	-	-	6 332

Podobnie jak populację powyżej oszacowano liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej (Tabela 7). Odsetek pacjentów, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ przyjęto zgodnie z badaniem Herbst 2016 [23].

Tabela 7.
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	KRN		22 167
Liczba pacjentów z NDRP	[13]	85%	18 842
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	[14]	60,5%	11 391
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	[14]	39,5%	7 451
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	[15]	33,2%	2 472
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	-	-	13 863
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	[20–22]	85,0%	11 790
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	[23]	28,0%	3 301
Liczba dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	-	-	3 301

Ze względu na częściowe pokrywanie się definicji dwóch powyższych populacji, wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do obu grup, tj. liczbę pacjentów niepłaskonabłonkowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia (Tabela 8). Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym zaczerpnięto z badania Langer 2016 [24].

Tabela 8.
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia	-	-	6 332
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	[24]	30,0%	1 900

W poniższej tabeli podsumowano liczebność pacjentów z NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia

Tabela 9.
Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia

Parametr	Źródło	Wartość
Grupa I: Liczba dorosłych pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	Tabela 6	6 332
Grupa II: Liczba dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	Tabela 7	3 301
Liczba pacjentów kwalifikująca się zarówno do pierwszej jak i drugiej grupy pacjentów	Tabela 8	1 900
Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia (niepowtarzający się pacjenci)	-	6 332 + 3 301 - 1900 = 7 734

1.3.4.3. NDRP kolejne linie leczenia

Oszacowanie populacji pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u osób z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ komórek nowotworowych, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii dokonano stosując tą samą metodykę i źródła danych co w rozdziale 1.3.4.2.

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I i II linii wyznaczono na podstawie badań Gridelli 2011 [25], McKay 2016 [20], Reinmunth 2013 [26] i Abernethy 2017 [22], a odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zaczerpnięto z badania Herbst 2016 [23].

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach (Tabela 10).

Tabela 10.
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	KRN		22 167
Liczba pacjentów z NDRP	[13]	85%	18 842
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	[14]	75,4%	14 206
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-IIIA	[14]	24,6%	4 636
Liczba pacjentów z progresją I-IIIA \rightarrow IIIB/IV	[15]	33,2%	1 538
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IIIB/IV	-	-	15 744
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	[20, 22, 25, 26]	77,9%	12 263
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	[20, 22, 25, 26]	36,4%	4 463
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	[23]	66,0%	2 945
Liczba dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ komórek nowotworowych, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	-	-	2 945

1.3.4.4. Chłoniak Hodgkina

Preparat Keytruda® wskazany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin (BV) lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Liczbę osób z HL, które leczone były w kolejnych latach BV, przyjęto na podstawie danych z portalu Ikar Pro dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.77 Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (IKAR Pro [9]). Zgodnie z odnalezionymi informacjami, w I półroczu 2018 roku 106 pacjentów dostało co najmniej jedną dawkę BV. W obliczeniach przyjęto, że w całym roku 2018 liczba pacjentów leczonych BV wzrosła o 51% (analogiczny wzrost jak w roku 2017 – w I półroczu 2017 odnotowano 102 pacjentów zaś pod koniec roku 154 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BV) co oznacza, że całkowita liczba pacjentów w roku 2018 leczona BV wynosi 160.

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których terapia BV była nieskuteczna, wykorzystano analizę weryfikacyjną AOTMiT (AWA) do wniosku refundacyjnego dla preparatu Adcetris® (brentuksymabum vedotin) [27]. Na podstawie AWA Adcetris®, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w rocznym okresie obserwacji dla pacjentów otrzymujących BV wynosiło 67% (na podstawie publikacji Garciaz 2014 [28]). Wynika z tego, że u 33% pacjentów leczonych BV wystąpiła progresja choroby, zatem u tych pacjentów mogło być rozpoczęte leczenie pembrolizumabem.

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach.

Tabela 11.
Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba pacjentów leczonych BV w ramach PL B.77	[9]	-	160
Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BV	[28]	33,00%	53

1.3.4.5. Rak urotelialny

Liczebność populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, oszacowano na podstawie danych pochodzących z KRN oraz GUS. Ze względu na stopień zaawansowania choroby (nowotwór miejscowo zaawansowany lub z przerzutami), za punkt wyjściowy do oszacowania liczby pacjentów przyjęto dane odnośnie liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD 10: C65, C66, C67, C68). Do odnalezionych danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017–2018. Wartość otrzymaną dla roku 2018 przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku

Rok	Razem
2018	4 044

Pacjenci, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Na podstawie wyników odnalezionych badań oszacowano odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali platynę. Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w dalszych obliczeniach (Tabela 13).

Tabela 13.
Pacjenci, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów

Parametr	Wartość	Źródło danych
Odsetek pacjentów leczonych w I linii CTH	75,00%	Sonpavde 2012 [29]
Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia platynę	72,21%	Średnia ważona z badań: Galsky 2018 [30], Niegisch 2018 [31], Laurent 2017 [32], Sonpavde 2012 [29]

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (Tabela 14).

Tabela 14.
Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	KRN	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii CTH	Tabela 13	75,00%	3 033
Liczba pacjentów leczonych w I linii platyną	Tabela 13	72,21%	2 190
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny	-	-	2 190

Pacjenci, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oszacowano na podstawie badania Sonpavde 2012 [29]. Wartość wykorzystana w obliczeniach przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Odsetek leczonych w I linii chemioterapii

Źródło	Wartość
Sonpavde 2012	75,00%

Dodatkowo w celu oszacowania liczby pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny, z publikacji włączonych do analizy wybrano te, w których odnotowano odpowiednie dane. W żadnej z odnalezionych publikacji nie raportowano odsetka osób, u których niemożliwe było zastosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę. W związku z tym, w analizie przyjęto, że odsetek ten jest równoważny odsetkowi pacjentów, którzy nie otrzymywali chemioterapii zawierającej cisplatynę. Publikacje, w których odnaleziono takie dane zestawiono poniżej (Tabela 16). Dane z odnalezionych publikacji przyjęto w obliczeniach, jako średnią ważoną liczbą pacjentów uwzględnionych w badaniach.

Tabela 16.
Odsetek pacjentów nieleczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
Galsky 2018 [30]	USA	1 styczeń 2004 – 31 grudzień 2011	Nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (kody C65.9, C66.9, C68.0, C67.x), w wieku 66 lat lub więcej, dane z bazy SEER.	717	525	73,22%
Niegisch 2018 [31]	Niemcy	listopad 2009 – czerwiec 2016	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym górnych i dolnych dróg moczowych.	435	148	34,02%
Laurent 2017 [32]	Francja	styczeń 1999 – grudzień 2011	Pacjenci z potwierdzonym histologicznie rakiem pęcherza moczowego w stadium przerzutowym.	193	109	56,48%
Sonpavde 2012 [29]	USA (Texas)	2001 - 2010	Pacjenci w IV stadium zaawansowania nowotworu urotelialnego.	213	106	49,77%
Średnia						57,00%

Oszacowaną liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny zaprezentowano poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym u osób, które nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii chemioterapią	75,00%	3 033
Liczba pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	57,00%	1 729
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	-	1 729

1.3.4.6. Rak głowy i szyi

Zgodnie z „Ogólnopolskim programem profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [33] do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73. Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów [10] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017-2018. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2018

Rozpoznanie	Rok	
	2017	2018
C00	337	325
C01	250	261
C02	535	547
C03	161	166
C04	487	498
C05	166	172
C06	227	236
C07	321	330
C08	93	93
C09	628	648
C10	304	309
C11	191	192
C12	150	158
C13	357	368
C14	141	139
C15	1 374	1 382
C30	106	107
C31	149	151
C32	2 213	2 191
C33	26	24
C69	381	395
C73	3 420	3 551
Razem	12 017	12 244

W celu odnalezienia odsetków niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu, niesystematycznie przeszukano zasoby sieci Internet. Odsetek pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo (analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny) [34]. W odnalezionym dokumencie odnotowano, że rak płaskonabłonkowy stanowi 92,13% spośród wszystkich nowotworów głowy i szyi. Dane odnośnie odsetka pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby zaczerpnięto z „Ogólnopolskiego programu profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [33] (wartość szczytana z wykresu, ok .23,77%).

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zaczerpnięto z publikacji Ruback 2012 [35] (24,20%), natomiast odsetek pacjentów otrzymujących CTH na bazie platyny oszacowano na podstawie publikacji Peron 2014 [36] Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby określono na podstawie wartości odnotowanych w publikacji Jehn 2008 [37] (82,61%). Ostatnim kryterium niezbędnym do wyznaczenia liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia preparatem Keytruda® jest odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50%. W publikacji Muller 2017 [38] odnotowano liczbę pacjentów z wysokim oraz niskim odsetkiem komórek nowotworowych. W analizie wykorzystane dane dotyczące ekspresji PD-L1 z wysokim odsetkiem komórek nowotworowych (21,50%). Zestawienie wszystkich parametrów wykorzystanych w obliczeniach wraz z oszacowaną liczebnością populacji kwalifikującej się do leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Oszacowanie liczby nowych przypadków płaskonabłonkowego raka głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia preparatem Keytruda®

Parametr	Źródło	Odsetek	2018
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem głowy i szyi	KRN	-	12 244
Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym	[34]	92,13%	11 280
Liczba pacjentów z przerzutami (stadium IV)	[33]	23,77%	2 681
Liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię	[35]	24,20%	649
Liczba pacjentów otrzymujących leczenie na bazie platyny	[36]	72,22%	469
Liczba pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja choroby	[37]	82,61%	387
Liczba pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 z TPS \geq 50%	[38]	21,50%	83
Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	-	-	83

1.3.4.7. Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to około 16 229 pacjentów.

Tabela 20.
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

Nr	Rok	2018
I	Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniakiem	1 012
II	Liczba dorosłych pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka skóry w stopniu III lub po progresji z niższych stanów, w stanie pooperacyjnym	482
III	Liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu (NDRP) z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 301
IV	Liczba dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 332
III + IV	Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia (niepowtarzający się pacjenci z grupy II i grupy III) ^a	7 734
V	Liczba dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przyjemniej jeden schemat chemioterapii	2 945
VI	Liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin	53
VII	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 190
VIII	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę	1 729
IX	Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	83
X	Rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego	8
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		16 237

a) przy uwzględnieniu, że 1 891 pacjentów kwalifikuje się zarówno do grupy II jak i III

1.4. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Keytruda® jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji,

- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
- w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z vedotiną lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z vedotiną,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [39, 40].

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie produktem leczniczym Keytruda® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności [39, 40].

Status rejestracyjny: W dniu 17 lipca 2015 roku Komisja Europejska wydała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie produktu Keytruda® do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [39, 40]. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone o czerniaka w terapii adjuwantowej u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, którzy przeszli całkowitą resekcję decyzją Komisji Europejskiej z 12 grudnia 2018 roku.

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Keytruda® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.59: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD – 10 C43)” oraz B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową kwalifikującą się do uzupełniającego pooperacyjnego leczenia czerniaka skóry preparatem Keytruda®. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2020 roku. Przyjęto założenie, że pacjenci są włączani do obliczeń modelu BIA równomiernie w ciągu roku (zapadalność, jako proces ciągły) w tygodniowych cyklach.
3. Na podstawie danych z analizy ekonomicznej [12] określono:
 - a. skuteczność porównywanych interwencji (czas trwania leczenia PEMBR w terapii uzupełniającej oraz dla obu czas do wystąpienia wznowy miejscowej, czas do wystąpienia przerzutów odległych),
 - b. skuteczność terapii stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych (czas trwania leczenia, przeżycie pacjentów).
4. Określono schematy dawkowania, udziały terapii stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych, koszty leków (PEMBR w populacji docelowej oraz leki stosowane u pacjentów z przerzutami odległymi) i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii, monitorowania stanu zdrowia poza programem lekowym, leczenia wznowy miejscowej, leczenia zdarzeń niepożądanych, a także opieki terminalnej.
5. Założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, odsetek nowych pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie uzupełniające PEMBR wyniesie 75% na koniec pierwszego roku refundacji oraz 100% na koniec drugiego roku refundacji. Uwzględniono stopniowy wzrost udziałów PEMBR w ciągu każdego roku.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący), czyli w przypadku braku finansowania PEMBR w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu PEMBR w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [41], analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

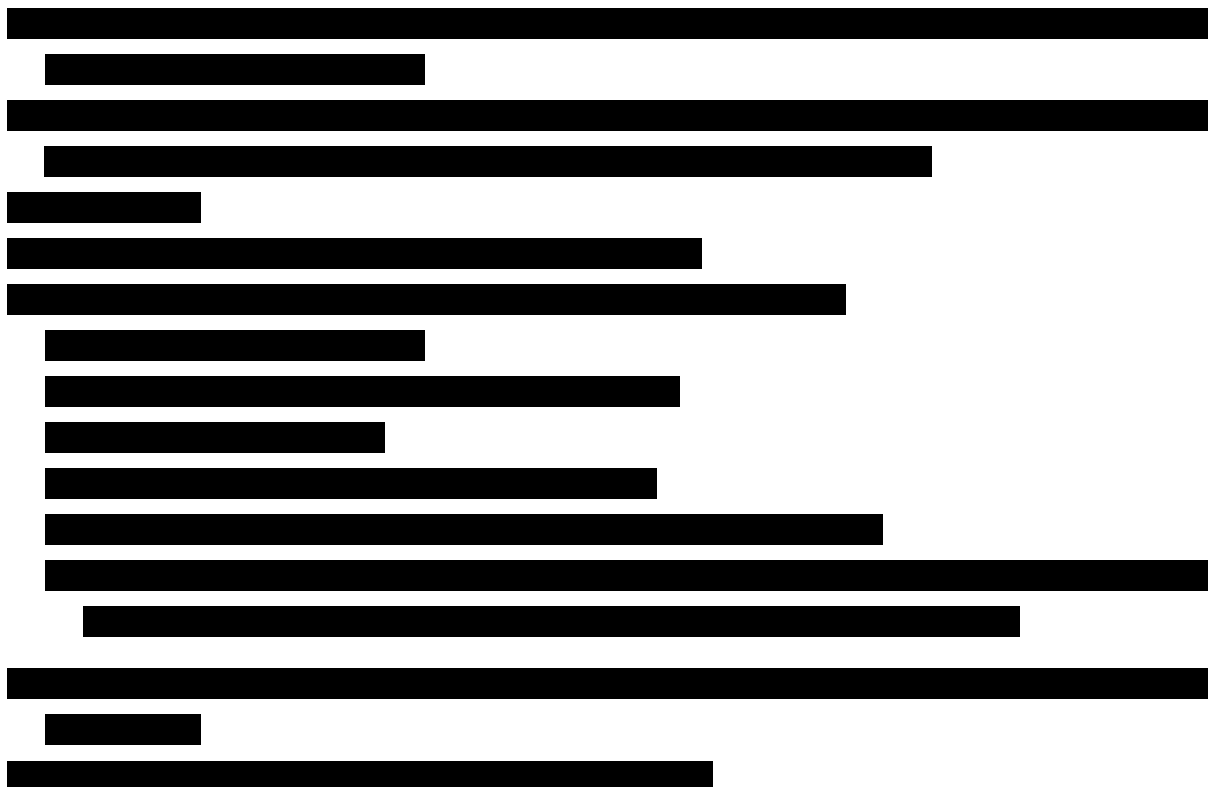
W ramach kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie, ze względu na zakładany sposób finansowania, pacjent nie ponosi żadnych kosztów. W związku z tym wyniki analizy z perspektyw NFZ i perspektywy NFZ + pacjent są tożsame.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej analizy począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [42] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata [43].

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Keytruda® stanowią pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL):



Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w etapach wyszczególnionych poniżej:

1. Wyznaczono liczbę nowych pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry

W oparciu o dane publikowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) obejmujące lata 1999-2016 dokonano prognozy liczby zachorowań na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) wśród dorosłych pacjentów na lata 2020-2021 [10]. Do danych KRN dopasowano trend liniowy. Liczbę nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry w latach 2020-2021 wśród dorosłych pacjentów oszacowano odpowiednio na 3 878 oraz 3 994 osoby. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.1).

2. Wyznaczono liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry w III stadium w momencie diagnozy

Odsetek pacjentów w III stadium zaawansowania w momencie rozpoznania zaczerpnięto z badania Ługowska 2012 [2]. W badaniu tym raportowano, iż w momencie diagnozy u 25% pacjentów z czerniakiem skóry stwierdza się stadium III nowotworu (patrz rozdz. A.2.2.2).

3. Wyznaczono liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium III

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Jednakże u części pacjentów, u których w momencie diagnozy rozpoznano nowotwór w stadium I lub II może dojść do progresji, rozumianej jako przejście do stadium III choroby. Z tego względu oszacowanie pacjentów z populacji docelowej wyłącznie na podstawie liczby nowo rozpoznanych przypadków w stadium III w momencie diagnozy jest niewystarczające.

- **Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy**

Odsetek pacjentów w stadiach I-II w momencie rozpoznania zaczerpnięto z badania Ługowska 2012 [2]. W badaniu tym raportowano, iż noworozpoznani pacjenci w stadiach I-II stanowią 70% pacjentów z czerniakiem skóry. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozd. A.2.2.2).

- **Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium III**

Pacjentów w stadiach I-II, u których będzie mieć miejsce progresja choroby do stadium III utożsamiono z pacjentami, u których w momencie zdiagnozowania wykonano biopsję węzła wartowniczego i w wyniku biopsji stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego.

Zgodnie z polskimi wytycznymi postępowania klinicznego [11] dla pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem w stadium I lub II leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z algorytmem postępowania pacjenci spełniający odpowiednie kryteria kwalifikowani są ponadto do wykonania biopsji węzłów wartowniczych. Taki sam schemat postępowania znajduje się w zaleceniach opublikowanych przez organizację NCCN [45] (ang. *National Comprehensive Cancer Network*). Pozytywny wynik takiego badania jest podstawowym markerem oznaczającym obecność czerniaka w stadium III [8].

Na podstawie badania Donizy 2015 [5] przyjęto, że odsetek pacjentów w stadium I-II w momencie zdiagnozowania, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego wynosi 57,69%. Na podstawie opisu metodyki badania przedstawionej w publikacji nie jest jednoznaczne, czy badaniem objęto wyłącznie pacjentów w stadium I lub II choroby. W związku z tym rzeczywisty odsetek pacjentów, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego w stadium I lub II może być wyższy niż wynika z obliczeń przeprowadzonych na podstawie danych z odnalezionego badania. Część z analizowanych w badaniu pacjentów mogła być w stadium III lub IV choroby, a zgodnie z cytowanymi wcześniej wytycznymi biopsji węzła wartowniczego u takich pacjentów nie wykonuje się. Nie odnaleziono jednak innych danych, na podstawie których można dokonać oszacowania omawianego odsetka. W analizie podstawowej przyjęto zgodnie z oszacowaniami bezpośrednio z badania, że u 57,69% pacjentów w stadium I/II wykonuje się biopsję węzła chłonnego wartowniczego. Ze względu na niepewność przyjętej wartości, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania przy założeniu, że u wszystkich pacjentów w stadium I/II wykonuje się biopsję węzła wartowniczego (wariant A1).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery polskie badania (Donizy 2015 [5], Nejc 2005 [6], Nowecki 2003 [7], Rutkowski 2015 [8]), na podstawie których określono odsetek pacjentów, u których w wyniku biopsji stwierdzono występowanie przerzutów do węzła wartowniczego. Średni odsetek ważony liczbą pacjentów w poszczególnych badaniach wyniósł 19,95% (por. rozdz. A.2.2).

Cytowane źródła danych nie określają jednoznacznie ram czasowych od momentu zdiagnozowania czerniaka w stadium I-II do momentu otrzymania wyników biopsji węzła wartowniczego. Można jednak przypuszczać, że proces ten trwa możliwie jak najszybciej, aby móc określić możliwie najlepsze dla

pacjenta leczenie. Z tego względu dla uproszczenia obliczeń, oszacowane odsetki zostały w dalszej kolejności odniesione dla pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem w danym roku. Biorąc pod uwagę rosnącą zapadalność w kolejnych latach, prawdopodobnie jest to podejście konserwatywne.

4. Określono odsetek pacjentów, u których wykonuje się zabieg całkowitej resekcji zmiany chorobowej

Odsetek pacjentów w stadium III, u których wykonuje się doszczętne wycięcie czerniaka zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [2]. W badaniu tym raportowano, że u 10% pacjentów z czerniakiem w momencie diagnozy stwierdza się operacyjną postać choroby w stadium III. Biorąc pod uwagę wyniki badania Ługowska 2012 można oszacować, że spośród wszystkich czerniaków diagnozowanych w stadium III, to 40% z nich ma postać operacyjną (10%/25%).

Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 21.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa

	Parametr	Odsetek	2020	2021
1. Liczba nowych pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry	Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry u dorosłych pacjentów	-	3 878	3 994
2. Pacjenci z czerniakiem złośliwym skóry w III stadium w momencie diagnozy	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	25,00%	970	998
3. Pacjenci z czerniakiem złośliwym skóry w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium III	Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	70,00%	2 715	2 796
	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, u których dokonano biopsji węzła wartowniczego	57,69%	1 566	1 613
	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium III	19,95%	312	322
4. Liczba pacjentów, u których dokonano resekcji	Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III, u których dokonano resekcji	40,00%	513	528
Liczebność populacji docelowej		-	513	528

W ramach analizy wrażliwości w wariantach B1 i B2 przeprowadzono oszacowania przy arbitralnym założeniu zmniejszenia lub zwiększenia się liczebności populacji docelowej o 20%. Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o możliwie najlepsze dostępne dane. Jednakże ze względu na pewne ograniczenia odnalezionych badań, właściwym będzie przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem alternatywnych wartości. Przyjęty zakres zmienności dla przeprowadzonych oszacowań wystarcza do zbadania wpływu na wyniki analizy możliwej niepewności w zakresie jednego z kluczowych parametrów BIA.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie podstawowej oraz rozważanych wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 22.
Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie

Wariant analizy	Zmieniany parametr	2020	2021
Wariant podstawowy	-	513	528
Wariant A1	pacjenci z czerniakiem I-II w momencie diagnozy z wykonywaną biopsją węzła wartowniczego: 100%	604	622
Wariant B1	populacja docelowa: -20%	410	422
Wariant B2	populacja docelowa: +20%	615	634

Powyższe wartości dotyczą łącznej liczby pacjentów, którzy zostaną zakwalifikowani do populacji docelowej w ciągu roku. Należy jednak zaznaczyć, że zarówno zapadalność jak i progresja choroby są procesem ciągłym i w praktyce powyższe liczby oznaczają łączną liczbę pacjentów z populacji docelowej w danym roku. W celu uwzględnienia dynamicznego charakteru jednostki chorobowej w obliczeniach modelu BIA każdy rok podzielono na tygodniowe cykle (przyjęto że 1 rok = 52 tygodnie) w czasie, których włączanych jest 1/52 pacjentów z populacji docelowej danego roku (tj. około 9,9 pacjenta w każdym tygodniu pierwszego roku analizy oraz około 10,2 pacjenta w każdym tygodniu drugiego roku analizy).

2.6. Udziały interwencji w populacji docelowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis danych i założenia, na podstawie których określono sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej analizy. Należy zaznaczyć, że dane przedstawione w tym rozdziale dotyczą wyłącznie pacjentów z czerniakiem w stadium III, u których dokonano całkowitej resekcji nowotworu (tj. pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego).

W przypadku progresji do postaci zaawansowanej choroby (czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami) chorzy mogą rozpocząć leczenie w ramach jednego z trzech dostępnych dla nich programów lekowych (B.48, B.59, B.72). Ścieżkę postępowania z pacjentami z czerniakiem po wystąpieniu przerzutów odległych przedstawiono w rozdziale 2.7.2.

2.6.1. Scenariusz istniejący

Celem obserwacji pacjenta jest stała kontrola ewentualnego nawrotu lub wystąpienia przerzutów odległych choroby. Wcześniej wykryty nawrót daje możliwość skutecznego leczenia

pacjenta. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka skóry rutynowe badania kontrolne u chorych z populacji docelowej niniejszej analizy wykonuje się co 3 miesiące w ciągu pierwszych dwóch lat po leczeniu, co 3-6 miesięcy przez następne 3 lata i później raz w roku [3, 11].

2.6.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, oprócz strategii polegającej na obserwacji pacjenta będzie możliwość otrzymania dodatkowego leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem PEMBR.

Z uwagi na rokowania pacjentów z populacji docelowej (5-letnie przeżycie wynosi 60% [1]) oraz skuteczność ocenianego leku, przyjęto założenie, że docelowo PEMBR będzie stosowany przez wszystkich nowych pacjentów z populacji docelowej. Biorąc pod uwagę istotną przewagę kliniczną ocenianej interwencji względem aktualnej praktyki klinicznej można spodziewać się jej wysokich udziałów po rozpoczęciu refundacji.

W obliczeniach analizy przyjęto arbitralnie, że docelowo 75% pacjentów z populacji docelowej w pierwszym roku oraz 100% pacjentów z populacji docelowej w drugim roku refundacji PEMBR w analizowanym wskazaniu rozpocznie leczenie z wykorzystaniem tej technologii medycznej. Ze względu na fakt, iż jest to nowa terapia w tym wskazaniu, co wymaga wprowadzenia nowych standardów leczenia w szpitalach, w obliczeniach analizy przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie PEMBR osiągnięte zostanie na koniec danego roku przy liniowym wzroście w ciągu roku. W ramach analizy wrażliwości (wariant C) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że przewidywane docelowe rozpowszechnienie dla danego roku zostanie osiągnięte na jego początku i będzie stałe przez cały rok.

Tabela 23.
Rozpowszechnienie PEMBR w populacji docelowej

Parametr	I rok analizy	II rok analizy
Analiza podstawowa	0% na początku roku 75% na koniec roku (w 52. cyklu) wzrost liniowy	75% na początku roku 100% na koniec roku (w 104. cyklu) wzrost liniowy
Wariant C1	75% w całym roku	100% w całym roku

2.7. Zużycie zasobów

W rozdziale 2.7.1 przedstawiono dane dotyczące dawkowania oraz czasu trwania leczenia PEMBR jako terapią uzupełniającą w populacji docelowej. Opisano również dane pochodzące z analizy ekonomicznej [12] na podstawie, których określona jest skuteczność porównywanych interwencji (występowanie wznowy miejscowej oraz czas wolny od przerzutów odległych).

W rozdziale 2.7.2 przedstawiono dane dotyczące postępowania z pacjentami w przypadku wystąpienia przerzutów odległych. Na potrzeby BIA również dla stosowanych w tej grupie chorych schematów leczenia niezbędne było określenie parametrów dotyczących ich skuteczności (przeżycie wolne od progresji, śmiertelność).

2.7.1. Leczenie uzupełniające PEMBR, strategia oczekiwania

Dawkowanie PEMBR i czas trwania leczenia

Dawkowanie PEMBR w ramach leczenia adjuwantowego w populacji docelowej ustalono w oparciu o jego ChPL [39, 40].

Tabela 24.
Dawkowanie PEMBR jako terapii uzupełniającej w populacji docelowej

Substancja	Schemat dawkowania
Pembrolizumab	200 mg i.v. co 3 tygodnie

Oszacowanie wydatków wynikających ze stosowania terapii adjuwantowej PEMBR wymaga określenia czasu trwania terapii tym lekiem. Zgodnie z zapisami proponowanego PL leczenie PEMBR należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, jednak nie dłużej niż przez 12 miesięcy, co odpowiada maksymalnie 52 cyklom modelu.

W analizie BIA uwzględniono dane z analizy ekonomicznej dotyczące czasu trwania leczenia – krzywa ToT (ang. *time on treatment*) zaczerpnięte z badania KEYNOTE-054. Krzywą ToT wykorzystano do modelowania kosztów związanych z przyjmowanym leczeniem, tj. koszt leku i jego podania. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania leku koszty naliczane są w co trzecim tygodniu (począwszy od pierwszego) od chwili wejścia pacjenta do populacji docelowej / rozpoczęcia leczenia uzupełniającego.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu 'Effectiveness' oraz w aneksie (rozd. A.2.3.1).

Występowanie wznowy miejscowej

Wystąpienie wznowy miejscowej możliwe jest w każdym tygodniu od momentu wejścia pacjenta do populacji docelowej (rozpoczęcia obserwacji lub terapii uzupełniającej PEMBR), o ile wcześniej nie wystąpią przerzuty odległe. Wystąpienie wznowy miejscowej związane jest z dodatkowym jej leczeniem, tym samym generowane będą dodatkowe koszty leczenia pacjentów z czerniakiem.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu 'Effectiveness' oraz w aneksie (rozd. A.2.3.1). Jak wynika

z dostępnych danych, wznowa miejscowa występuje częściej u pacjentów, u których stosowana jest strategia obserwacji.

Występowanie przerzutów odległych

U części pacjentów z populacji docelowej może dojść do pojawienia się przerzutów odległych. Odsetek pacjentów, u których dojdzie do takiego zdarzenia w kolejnych tygodniach od włączenia do populacji docelowej (rozpoczęcia obserwacji lub terapii uzupełniającej PEMBR) przyjęto na podstawie krzywych czasu przeżycia wolnego od przerzutów odległych uzyskanych z badania klinicznego KEYNOTE-054 oraz zaimplementowanych do modelu analizy ekonomicznej [12]. Na potrzeby analizy BIA określono odsetek pacjentów wolnych od przerzutów oraz odsetek nowych pacjentów z przerzutami w danym tygodniu / cyklu od włączenia do populacji docelowej (rozpoczęcia obserwacji lub terapii uzupełniającej PEMBR).

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu 'Effectiveness' oraz w aneksie (rozd. A.2.3.1).

2.7.2. Leczenie pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych

Udziały stosowanych terapii

Pacjenci, u których wystąpią przerzuty odległe, będą kwalifikować się do leczenia systemowego w ramach jednego z trzech dostępnych programów lekowych: *B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD C43)*, *B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD C43)*, *B.72. Leczenie czerniaka skojarzona terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD C43)*. W obliczeniach analizy wpływu na budżet przyjęto upraszczające założenie, że tacy pacjenci otrzymują jedno leczenie systemowe. W analizie ekonomicznej [12] uwzględniono możliwość otrzymania dwóch linii leczenia systemowego, jednakże w 2-letnim horyzoncie czasowym, właściwym dla analizy BIA odsetek takich pacjentów byłby znikomy.

Na leczenie systemowe może składać się jeden ze schematów leczenia dostępnych w wymienionych powyżej programach lekowych:

- pembrolizumab w monoterapii (B.59),
- niwolumab w monoterapii (B.59),
- wemurafenib + kobimetinib (B.48),
- dabrafenib + trametynib (B.72).

Ponadto w programie lekowym B.59 refundowana jest monoterapia ipilimumabem, ale dostępna jest ona wyłącznie dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia jednym z 4 wymienionych wcześniej schematów. W pliku obliczeniowym zaimplementowano dane dotyczące kosztów oraz skuteczności tego leku, jednakże jego udziały są równe 0,00%.

Ścieżka leczenia pacjenta z zaawansowanym czerniakiem związana jest ściśle z występowaniem mutacji w genie BRAF. W związku z tym wyróżniono leczenie stosowane osobno u pacjentów z BRAF+ i BRAF-. Poniżej przedstawiono sposób w jaki oszacowano udziały poszczególnych leków w dwóch podgrupach.

Udział terapii stosowanych u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych wyznaczono w oparciu o liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programów lekowych B.48, B.59, B.72 (Tabela 25). Dane o liczbie pacjentów w programach lekowych przyjęto na podstawie danych ze sprawozdań NFZ dotyczących realizacji programów lekowych, dostępnych w serwisie IKAR Pro [9]. Dostępne dane raportują liczbę pacjentów leczonych w latach 2015-2018, przy czym za rok 2018 dostępne są dane tylko z pierwszej połowy roku. W związku z powyższym w obliczeniach analizy uwzględniono dane z 2017 roku (najnowsze dane charakteryzujące cały rok).

Tabela 25.
Liczba pacjentów leczona w programach lekowych B.48, B.59, B.72 w 2017 roku

Program lekowy	Lek	Liczba leczonych pacjentów w 2017 roku
B.48 LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY (ICD C43)	Kobimetynib	121
	Wemurafenib	207
	K+W ^a	207
B.59 LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD C43)	Ipilimumab	93
	Niwolumab	397
	Pembrolizumab	355
B.72 LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM (ICD C43)	Dabrafenib	325
	Trametinib	257
	D+T ^a	325

a) w obliczeniach jako liczbę pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w ramach programów B.48 i B.72 przyjęto większą z liczb pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Obecnie refundowane jest tylko leczenie skojarzone; w przeszłości były refundowane monoterapie wemurafenibem i dabrafenibem – przyjęto że pacjenci, którzy w przeszłości zostali zakwalifikowani do monoterapii dzisiaj otrzymaliby leczenie skojarzone

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że w 2017 roku leczeniem systemowym chorych na czerniaka skóry w stadium III (nieoperacyjnym) i IV objęto co najwyżej 1 284 pacjentów¹ (część pacjentów mogła otrzymać leczenie dwoma schematami, stąd pacjenci tacy mogą być liczeni dwukrotnie). Zgodnie z zapisami programów lekowych B.48 i B.72 do leczenia w ramach tych programów kwalifikowani są wyłącznie pacjenci z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF. Spośród wszystkich leczonych, u 45% identyfikuje się mutację BRAF (Ługowska 2012 [2]). Oznacza to, że w 2017 roku co najmniej 578 leczonych pacjentów miało BRAF+. Łącznie w programach B.48 i B.72 leczonych było 532 pacjentów, co oznacza, że pozostali pacjenci to tacy, którzy otrzymali leczenie z wykorzystaniem leku z programu B.59 (46 pacjentów).

¹ 207 leczonych K+W, 397 niwolumabem, 355 leczonych pembrolizumabem i 325 leczonych D+T. Ipilimumab stosowany tylko w II linii, więc pacjenci musieli otrzymać wcześniej inne leczenie

Pacjenci bez potwierdzonej obecności mutacji BRAF kwalifikują się do leczenia w ramach programu B.59. W ramach tego programu w pierwszej linii leczenia dostępne są dwa leki: niwolumab oraz pembrolizumab (ipilimumab wskazany jest w leczeniu pacjentów, u których wcześniejsze leczenie systemowe było nieskuteczne). Jak wspomniano wcześniej, w analizie przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci z BRAF- po wystąpieniu przerzutów odległych otrzymują leczenie systemowe tylko raz. W związku z powyższym w obliczeniach analizy BIA przyjęto, że w przypadku progresji choroby pacjenci stosują niwolumab lub pembrolizumab. Udział obu leków oszacowano w oparciu o liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi lekami – 53% pacjentów (373/706) otrzymuje niwolumab, pozostali pembrolizumab.

Wg zapisów programu B.59 w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie jest możliwe zastosowanie sekwencji leczenia pembrolizumab → niwolumab lub odwrotnie. Rozpoczęcie refundacji PEMBR w uzupełniającej pooperacyjnej terapii pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III będzie wymagać ewentualnych zmian zapisów obecnie dostępnych programów lekowych. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęte podejście jest założeniem konserwatywnym, ponieważ generuje wyższe koszty w ramieniu technologii ocenianej (scenariusz nowy).

W tabeli poniżej zestawiono udział leków stosowanych u pacjentów po progresji choroby w zależności od statutu mutacji BRAF.

Tabela 26.
Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji choroby

Mutacja BRAF	Stosowany lek	Liczba pacjentów stosujących dany lek w 2017 roku	Udział
BRAF+	Kobimetynib + Wemurafen b	207	36%
	Dabrafenib + Trametynib	325	56%
	Niwolumab	24 ^a	4%
	Pembrolizumab	22 ^a	4%
BRAF-	Niwolumab	373 ^b	53%
	Pembrolizumab	333 ^c	47%

a) 46 pacjentów z BRAF+ otrzymało terapię w ramach programu B.59, z czego 53% otrzymało niwolumab, pozostali pembrolizumab

b) 397 pacjentów leczonych natalizumabem w 2017 roku minus 24 pacjentów z BRAF+

c) 355 pacjentów leczonych pembrolizumabem w 2017 roku minus 22 pacjentów z BRAF+

Dawkowanie leków

Dawkowanie substancji (w tym również PEMBR) stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych ustalono w oparciu o odpowiednie ChPL [39, 40, 46–51].

Tabela 27.
Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Schemat dawkowania
Pembrolizumab	200 mg i.v. co 3 tygodnie

Substancja	Schemat dawkowania
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie
Wemurafen b	960 mg p.o. 2 razy na dobę
Kobimetynib	60 mg p.o. 1 raz na dobę przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy
Dabrafenib	150 mg p.o. 2 razy na dobę
Trametynib	2 mg p.o. 1 raz na dobę

W pliku obliczeniowym analizy BIA zaimplementowano również dane dla ipilimumabu, dla którego dodatkowo określono (analogicznie jak w analizie ekonomicznej [12]) średnią masę ciała pacjentów (78,63 kg)

W analizie BIA dawkowanie niwolumabu przyjęto wg schematu 480 mg podawane co 4 tygodnie. Ze względu na wyższą skuteczność leczenia uzupełniającego PEMBR w populacji docelowej jest to podejście konserwatywne, bowiem przerzuty odległe występują częściej u osób ze strategii obserwacji więc w horyzoncie 2-letnim więcej pacjentów rozpocznie leczenie po progresji, w tym niwolumabem. (w przypadku podawania tego leku co 4 tygodnie naliczony będzie niższy koszt jego podania, rozdz. 2.8.2).

Przeżycie wolne od progresji

Zgodnie z opisem analizy ekonomicznej [12] przeżycie wolne od progresji choroby można utożsamiać z czasem trwania leczenia. Poprzez progresję w badaniach klinicznych dla pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym czerniakiem rozumie się wystąpienie progresji choroby (które w analizie ekonomicznej przyjęto, jako równoznaczne z zakończeniem leczenia) lub zgon pacjenta.

W analizie BIA na podstawie krzywych czasu wolnego od progresji określony jest odsetek pacjentów otrzymujących leczenie systemowe z powodu wystąpienia przerzutów odległych choroby. Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu 'Effectiveness' oraz w aneksie (rozd. A.2.3.2).

Śmiertelność

Na podstawie krzywych dotyczących przeżycia całkowitego od momentu wystąpienia przerzutów odległych w analizie BIA określany jest odsetek pacjentów, u których w danym tygodniu / cyklu wystąpi zgon. Ponadto na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w modelu obliczeniowym analizy BIA wyznaczana jest liczba pacjentów z przerzutowym czerniakiem, którzy przerwali leczenie z powodu progresji choroby.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu 'Effectiveness' oraz w aneksie (rozd. A.2.3.2).

2.8. Koszty

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. Koszty PEMBR i kwalifikacja do grupy limitowej

[Redacted content]

[Redacted content]

2.8.1.2. Koszty substancji stosowanych u pacjentów z przerzutami

Koszty substancji stosowanych po wystąpieniu przerzutów (oprócz PEMBR) odległych wyznaczono na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty wszystkich leków oprócz niwolumabu zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres XI.2017-X.2018 r., jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań. W przypadku niwolumabu wykorzystano dane z krótszego okresu od V.2018 do X.2018, ze względu na zaobserwowany znaczny spadek ceny realnej od maja, względem miesięcy poprzedzających [9].

[Redacted content]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu kosztów substancji stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych wyznaczonych na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu Ikar Pro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie XI.2017-X.2018 r. [9, 52].

Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena	
	NFZ - DGL	NFZ – WLR
Pembrolizumab (PEMBR)	[Redacted]	[Redacted]
Niwolumab (NIWO)	41,14 zł / mg	67,08 zł / mg

Substancja	Cena	
	NFZ - DGL	NFZ – WLR
Dabrafenib (DAB)	2,78 zł / mg	3,85 zł / mg
Trametynib (TRAM)	87,14 zł / mg	436,59 zł / mg
Wemurafenib (WEM)	0,27 zł / mg	0,53 zł / mg
Kobimetynib (COBI)	11,12 zł / mg	20,86 zł / mg

a) na podstawie informacji od Zamawiającego; w pliku obliczeniowym analizy BIA wyznaczony jest również koszt jednostkowy ipilimumabu

2.8.1.3. Koszty terapii

Poniżej zestawiono koszty terapii lekami stosowanymi w leczeniu czerniaka w zależności od wariantu analizy i wyboru źródła danych dla kosztów substancji czynnych stosowanych u pacjentów z przerzutami oraz po uwzględnieniu schematów dawkowania poszczególnych leków (Tabela 24, Tabela 27).

Tabela 30.
Koszty PEMBR u pacjentów z populacji docelowej analizy

Schemat leczenia	Koszty		Uwagi
	NFZ - DGL	NFZ – WLR	
PEMBR			Koszt na podanie

Tabela 31.
Koszty leków stosowanych u pacjentów z przerzutami uwzględnionych w analizie

Schemat leczenia	Koszt (źródło danych)		Uwagi
	Ceny realne (NFZ – DGL)	NFZ – WLR	
PEMBR			Koszt na podanie
NIWO	19 748,42 zł	32 199,84 zł	Koszt na podanie
WEM+COBI	8 265,33 zł / 3 594,50 zł ^a	15 860,80 zł / 7 099,97 zł ^a	Koszt na tydzień / cykl
DAB+TRAM	7 048,62 zł	14 191,91 zł	Koszt na tydzień / cykl

a) tydz, w którym podawane oba leki / podawany tylko WEM;
W pliku obliczeniowym analizy BIA wyznaczony jest również koszt na podanie ipilimumabu

2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Wartości dla pozostałych uwzględnionych kategorii kosztowych w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [12], gdzie przedstawiono szczegółowy opis ich oszacowania oraz źródła danych.

W tabeli poniżej zestawione zostały jednostkowe / tygodniowe koszty wykorzystane w obliczeniach analizy BIA.

Tabela 32.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość	Uwagi
Podanie leków		
c_admin_hosp	486,72 zł	Jednostkowy koszt podania PEMBR oraz NIWO. Dla pozostałych schematów koszt podania jest równy 0 zł.
Kwalifikacja i diagnostyka w PL oraz monitorowanie stanu zdrowia poza PL		
c_BRAF	1 297,96 zł	Jednorazowy koszt naliczany pacjentom kwalifikującym się do PL
c_monit_PEMBR_adj	70,33 zł	Koszt tygodniowy monitorowania pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego PL (tj. PEMBR jako leczenie uzupełniające)
c_monit_RF	34,43 zł	Koszt tygodniowy monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który przerwie / zakończy leczenie uzupełniające PEMBR (oraz bez przerzutów odległych)
c_monit_WW	34,43 zł	Koszt tygodniowy monitorowania stanu zdrowia pacjenta przypisanego do strategii obserwacji (do momentu wystąpienia przerzutów odległych)
c_monit_PEMBR	70,33 zł	Koszt tygodniowy monitorowania leczenia pacjenta w PL B.59 pembrolizumabem
c_monit_NIVO	70,33 zł	Koszt tygodniowy monitorowania leczenia pacjenta w PL B.59 niwolumabem
c_monit_VEM	83,40 zł	Koszt tygodniowy monitorowania leczenia pacjenta w PL B.48 (wemurafen b + kobimetyn b)
c_monit_DAB	110,71 zł	Koszt tygodniowy monitorowania leczenia pacjenta w PL B.72 (dabrafenib + trametynib)
c_monit_DMpost	32,50 zł	Koszt tygodniowy monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który z powodu progresji przerwał leczenie w programie B.48, B.59 lub B.72
Pozostałe (zdarzenia niepożądane, wznowa miejscowa, opieka terminalna)		
c_AEs_PEMBR	35,58 zł	Naliczany jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem
c_AEs_WW	19,96 zł	Naliczany jednorazowo w momencie rozpoczęcia obserwacji pacjenta
c_LR	1 070,27 zł	Naliczany jednorazowo w momencie wystąpienia wznowy miejscowej
c_terminal	6 538,97 zł	Naliczany jednorazowo w cyklu / tygodniu poprzedzającym zgon pacjenta z przerzutami odległymi

Szczegółowa metoda uwzględnienia kosztów w analizie BIA

W obliczeniach analizy BIA przyjęto następującą metodykę dotyczącą naliczania kosztów:

- nowym pacjentom z populacji docelowej, którzy zostają przypisani do strategii obserwacji, naliczany jest koszt monitorowania stanu zdrowia (*c_monit_WW*), aż do momentu wystąpienia przerzutów odległych lub końca horyzontu analizy.
- nowym pacjentom z populacji docelowej, którzy zostają przypisani do terapii uzupełniającej PEMBR, naliczany jest koszt leku (*Tabela 31*), koszt podania leku (*c_admin_hosp*) oraz koszt diagnostyki w PL (*c_monit_PEMBR_adj*), aż do momentu przerwania leczenia (zgodnie z krzywą ToT lub maksymalnie 52 tygodnie terapii) lub końca horyzontu analizy.

- pacjentom, którzy zakończyli leczenie uzupełniające PEMBR oraz u których nie wystąpiły przerzuty odległe naliczany jest koszt monitorowania stanu zdrowia (c_{monit_RF}), aż do momentu wystąpienia przerzutów odległych lub końca horyzontu analizy.
- dla pacjentów, u których wystąpią przerzuty odległe, rozpoczynane jest leczenie systemowe w ramach programu lekowego B.48, B.59 lub B.72 oraz naliczane są odpowiednie koszty leków (Tabela 31), ich podania (c_{admin_hosp} lub 0 zł) oraz koszt diagnostyki (c_{monit_PEMBR} , c_{monit_NIVO} , c_{monit_VEM} , c_{monit_DAB}), aż do momentu progresji choroby lub zgonu lub końca horyzontu analizy.
- dla pacjentów z przerzutami odległymi, u których wystąpi progresja choroby (i tym samym przerwanie leczenia), naliczany jest koszt monitorowania stanu zdrowia po progresji (c_{monit_DMpost}) aż do zgonu lub końca horyzontu analizy.
- Ponadto:
 - dla wszystkich nowych pacjentów z populacji docelowej naliczany jest jednorazowo koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (c_{AEs_PEMBR} , c_{AEs_WW}).
 - w momencie wystąpienia wznowy miejscowej naliczany jest jednorazowy koszt jej leczenia (c_{LR}).
 - w tygodniu poprzedzającym zgon dla pacjentów po progresji z postaci przerzutowej choroby naliczany jest jednorazowy koszt opieki terminalnej ($c_{terminal}$).

Opisana powyżej metoda wiąże się z ograniczeniami jak w analizie ekonomicznej, do których należy zaliczyć m.in. dwukrotne naliczenie kosztu badania mutacji BRAF dla części pacjentów oraz brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych dla terapii stosowanych u pacjentów z przerzutami. Podejście to ma charakter konserwatywny.

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: odsetek pacjentów, u których w stadium I lub II w momencie zdiagnozowania wykonywana jest biopsja węzła wartowniczego,
- wariant B: liczebność populacji docelowej,
- wariant C: rozpowszechnienie PEMBR u nowych pacjentów z populacji docelowej.
- wariant D: koszt substancji czynnych stosowanych u pacjentów z przerzutami.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie

podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

2.10. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 33) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 33.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry	KRN	[10]
	Odsetek pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry w stadiach I-III w momencie diagnozy	Ługowska 2012	[2]
	Odsetek pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego	Donizy 2015	[5]
	Odsetek pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry, u których w wyniku biopsji węzła wartowniczego stwierdzono występowanie przerzutów	Donizy 2015, Nejc 2005, Nowecki 2003, Rutkowski 2015	[5–8]
	Odsetek pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry w III stadium operacyjnym	Ługowska 2012	[2]
Rozpowszechnienie PEMBR	Rozpowszechnienie PEMBR w scenariuszu nowym	Założenie własne	-
Zużycie zasobów	Dawkowanie PEMBR	ChPL	[39, 40]
	Dawkowanie leków stosowanych po progresji	ChPL	[39, 40, 46–51]
	Udziały schematów stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych	Sprawozdania NFZ dotyczące realizacji programów lekowych B.48, B.59, B.72 (dostępne w Ikar Pro)	[9]
	Czas trwania leczenia PEMBR	Projekt PL, Analiza ekonomiczna	[12, 44]
Koszty	Leki	Dane Zamawiającego, Obwieszczenie MZ, Ikar Pro	[9, 52]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[12]

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki w wariancie podstawowym analizy z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Na oszacowane łączne wydatki płatnika publicznego składają się wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej, z uwzględnieniem dalszego leczenia, jakie będzie mieć miejsce po wystąpieniu przerzutów odległych oraz progresji choroby. Ponadto wyróżniono wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem analizowanej technologii medycznej, tj. pembrolizumabu stosowanego jako uzupełniająca pooperacyjna terapia pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III w ramach wnioskowanego programu lekowego.

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczebność populacji docelowej wyniesie 513 pacjentów w 2020 roku oraz 528 pacjentów w roku 2021. Liczebność populacji docelowej jest taka sama zarówno w scenariuszu istniejącym jak i w scenariuszu nowym.

Tabela 34.
Liczebność populacji docelowej

Populacja	2020	2021
Populacja docelowa	513	528

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących pembrolizumab, jako uzupełniającą pooperacyjną terapię pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III wyniesie 0 w każdym roku analizy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych w populacji docelowej analizy, liczba pacjentów, którzy rozpoczną leczenie pembrolizumabem w analizowanym wskazaniu wyniesie 196 osób w 2020 roku oraz 458 osób w roku 2021.

Tabela 35.
Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie uzupełniające pembrolizumabem

Scenariusz analizy	2020	2021
Istniejący	0	0
Nowy	196	458

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

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

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted content]

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 42.
Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2020	2021
Liczebność populacji docelowej	513	528
Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie uzupełniające pembrolizumabem		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	196	458

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) podawany jest pacjentom w postaci wlewu dożylnego. Zgodnie z ChPL preparat Keytruda® należy podawać pod kontrolą lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [39, 40].

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania produktu Keytruda® ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię czerniaka skóry. Ponadto produkt leczniczy Keytruda® jest już finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach PL B.59 w leczeniu czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. W związku z tym leczenie uzupełniające PEMBR pacjentów z populacji docelowej będą w stanie prowadzić ośrodki specjalizujące się w leczeniu pacjentów w obecnie finansowanym programie lekowym B.59.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Keytruda® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Keytruda® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Keytruda® w terapii dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III po całkowitej resekcji, nieleczonych uprzednio systemowo z powodu czerniaka skóry.

Tabela 44.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Keytruda® ze środków publicznych

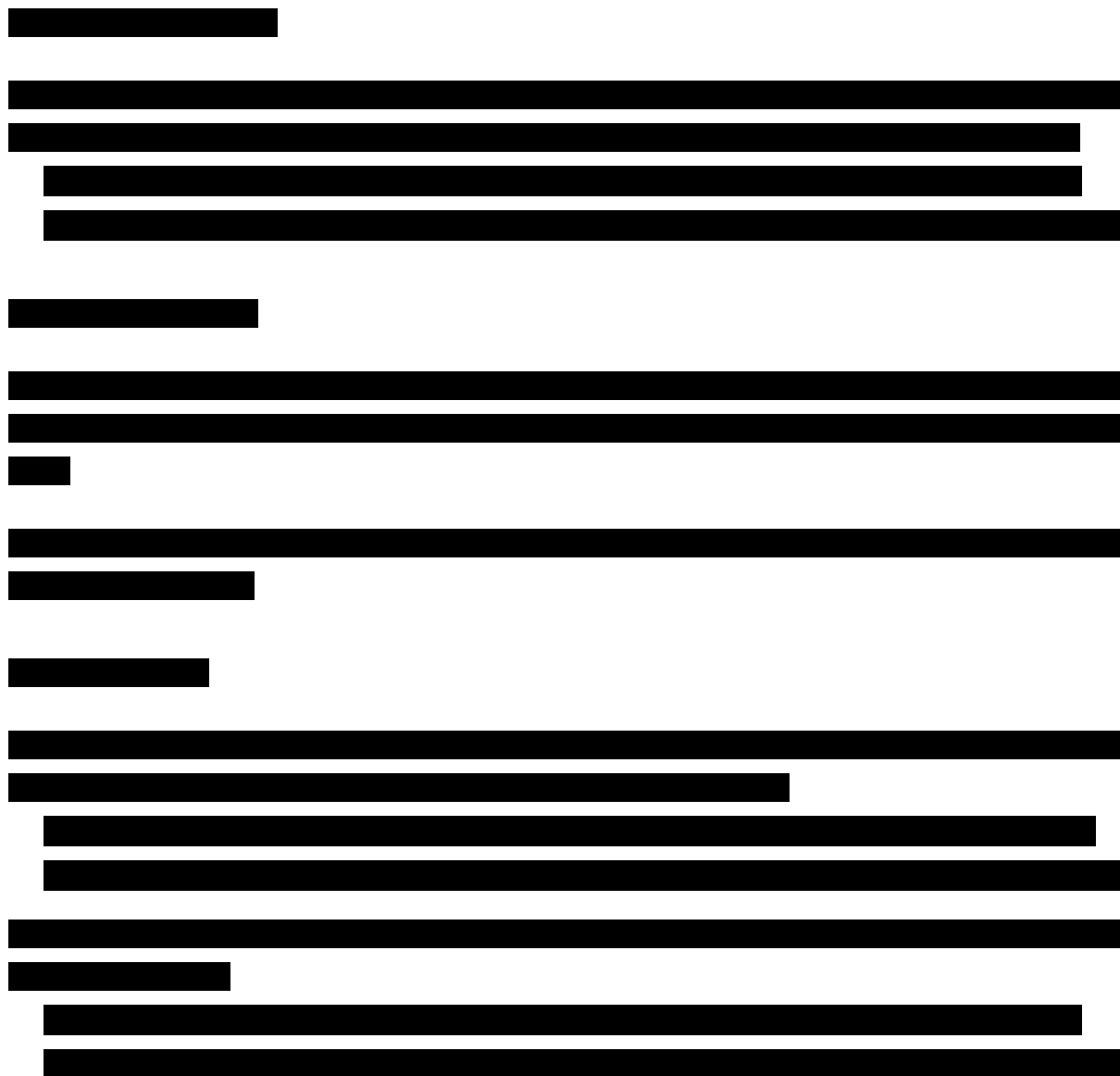
Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów – analiza dotyczyła wyłącznie jednej grupy pacjentów, zgodnej z populacją docelową analizy.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie PEMBR pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu umożliwi dostęp do skutecznej terapii dla dorosłych pacjentów, którzy obecnie są jedynie obserwowani na okoliczność wystąpienia nawrotu choroby.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Ryzyko negatywnego wpływu na prawa pacjenta lub prawa człowieka jest znikome.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Ryzyko stygmatyzacji chorych jest niewielkie.
Możliwość wywołania lęku	Ryzyko możliwości wywołania lęku jest niewielkie.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Ryzyko możliwości powodowania dylematów moralnych jest niewielkie.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Ryzyko stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych jest niewielkie.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie

5. Podsumowanie

Populacja

Prognozowana liczebność populacji docelowej wyniesie 513 pacjentów w 2020 roku oraz 528 pacjentów w roku 2021. Liczebność populacji docelowej jest taka sama zarówno w scenariuszu istniejącym jak i w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie rozpocznie leczenia uzupełniającego pembrolizumabem. W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie uzupełniające pembrolizumabem wyniesie 196 osób w 2020 roku oraz 458 osób w roku 2021.



6. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Ograniczenia

- Liczebność pacjentów z populacji docelowej określono w oparciu o zidentyfikowane polskie źródła danych. Jednocześnie na potrzeby oszacowań konieczne było przyjęcie kilku założeń (np. prognozowane liniowe tempo wzrostu liczby nowych przypadków, metoda szacowania podgrupy pacjentów z progresją ze stadiów I-II do III), które mogą wpływać na niepewność w zakresie finalnie oszacowanej liczebności populacji docelowej.
- Odsetek pacjentów z populacji docelowej, którzy w scenariuszu nowym rozpoczną leczenie uzupełniające PEMBR przyjęto arbitralnie. Ponadto w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie ocenianej interwencji zostanie osiągnięte na koniec drugiego roku jej refundacji.
- W analizie, ze względu na brak wiarygodnych danych, nie uwzględniono możliwej zmiany udziałów schematów leczenia, jakie będą stosowane u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych w scenariuszu nowym względem sytuacji w scenariuszu istniejącym. Wg zapisów programu B.59 w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie jest możliwe zastosowanie sekwencji leczenia pembrolizumab → niwolumab lub odwrotnie. Rozpoczęcie refundacji PEMBR w uzupełniającej pooperacyjnej terapii pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III będzie wymagać ewentualnych zmian zapisów obecnie dostępnych programów lekowych.
- W niniejszej analizie wykorzystano dane kliniczne zaimplementowane do analizy ekonomicznej [12] i jej modelu obliczeniowego w zakresie: czasu trwania leczenia uzupełniającego PEMBR, czasu do wystąpienia wznowy miejscowej, czasu do wystąpienia przerzutów odległych oraz danych dotyczących skuteczności terapii stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych. Wszelkie ograniczenia związane z tymi danymi dla analizy ekonomicznej są zatem ograniczeniami BIA.
- W niniejszej analizie skorzystano z założeń analizy ekonomicznej dotyczących metody liczenia kosztów. Zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na analizę wpływu na budżet.

8. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w uzupełniającej pooperacyjnej terapii pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez KRN w roku 2016 odnotowano w Polsce 3 666 zachorowań na czerniaka skóry oraz 1 386 zgonów z nim związanych. Na przestrzeni lat (1999-2016) obserwowany był wzrost liczby zachorowań, i zgonów. Prognozowana liczba zachorowań w roku 2020 wyniesie 3 878, zaś w roku 2025 może przekroczyć 4 tysiące. Rokowania choroby zależą w znacznym stopniu od stopnia zaawansowania. Szczególnie zagrożeni są pacjenci w stadium III i IV choroby – z tego względu dostępność technologii medycznych o wysokiej skuteczności przyczyniłaby się do istotnej poprawy stanu zdrowia chorych.

Obecnie dla pacjentów z populacji docelowej w Polsce nie są refundowane żadne leki charakteryzujące się wysoką skutecznością, zaś zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi skuteczność obecnego standardu leczenia jest niezadowolająca. Z szacunków przeprowadzonych w niniejszej analizie wynika, że docelowa grupa pacjentów to ponad 500 osób rocznie. Poszerzenie koszyka świadczeń gwarantowanych o przedmiotowy program lekowy zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii szerokiej grupie pacjentów.

Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane KRN oraz polskie dane epidemiologiczne. Możliwość przeprowadzenia obliczeń z wykorzystaniem wyłącznie polskich źródeł danych jest mocną stroną analizy. Ewentualne ograniczenia wynikają głównie z powodu konieczności przyjęcia pewnych upraszczających założeń. Z drugiej strony znajdują one uzasadnienie w świetle polskich wytycznych postępowania klinicznego, co zostało przedstawione w dokumencie analizy (rozdz. 2.5).

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z czerniakiem w stadium III (operacyjnym). Należy zaznaczyć, że rozpoczęcie finansowania PEMBR w populacji docelowej analizy będzie mieć wpływ na wydatki płatnika publicznego ponoszone obecnie na leczenie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry (stadium III nieoperacyjne, stadium IV), którzy obecnie otrzymują leczenie w ramach trzech programów lekowych (B.48, B.59 lub B.72). Jak wskazują szczegółowe wyniki przeprowadzonych oszacowań, rozpoczęcie finansowania PEMBR w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Wynika on z faktu zastępowania technologii medycznej (obserwacja pacjenta) o niewielkim koszcie stosowania. Z drugiej strony wzrost tych wydatków będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków płatnika na leczenie pacjentów w obecnie dostępnych programach lekowych.

Istotną kwestią związaną z wprowadzeniem do refundacji nowego leku w populacji docelowej analizy jest jej wpływ na sposób postępowania z pacjentami z czerniakiem po wystąpieniu przerzutów odległych. Wiarygodne określenie udziałów schematów leczenia stosowanych u takich chorych jest możliwe wyłącznie dla stanu istniejącego. Można przypuszczać, że wprowadzenie do refundacji nowego leku na wcześniejszym etapie choroby nie tylko opóźni stosowanie kolejnych linii leczenia (ze względu na wysoką skuteczność PEMBR w populacji docelowej względem strategii oczekiwania), ale także może spowodować zmianę zachowań / preferencji lekarzy w zakresie zalecanych późniejszych schematów leczenia. Na etapie przygotowywania niniejszej analizy ewentualny kierunek tych zmian był trudny do przewidzenia.

9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w pooperacyjnej uzupełniającej terapii czerniaka skóry. HTA Consulting.
2. Ługowska Iwona ZM, Wysoki Piotr RP, Barszcz Elżbieta JM. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
3. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skóry*. Tom 1. 2013.
4. ██████████
5. Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res.* 35(1):351–358.
6. Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. (2005) [Is sentinel node biopsy in skin melanoma patients safe?]. *Wiad. Lek.* 58(3–4):180–183.
7. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. (2003) Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes--one institution's experience. *Melanoma Res.* 13(1):35–43.
8. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, Sałamacha M, Goryń T, Miłrega-Korab B, Pieńkowski A, Dziwirski W, Zdzenicki M. (2015) The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol* 13:299.
9. Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem (IKARpro). Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
10. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (16.10.2018).
11. Rutkowski P, Wysoki P. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 - Akademia Czerniaka. *Journal of Oncology* 65(6):501–516.
12. ██████████ Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w pooperacyjnej uzupełniającej terapii czerniaka skóry. HTA Consulting.
13. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
14. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncology Letters*.
15. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival After Recurrent Non-small-Cell Lung Cancer After Complete Pulmonary Resection. *The Annals of Thoracic Surgery* 83(2):409–418.
16. Adamowicz K. (2017) The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *Nowotwory. Journal of Oncology* 67(1):24–33.
17. Socha J, Kołodziejczyk M, Kępka L. (2013) [Outcome after PET-CT based radiotherapy for non-small cell lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol* 81(1):30–39.
18. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, Marciniak Ł, Dyszkiewicz W, Piwkowski C, Gałęcki B. (2015) THORACIC SURGERY Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1:18–25.
19. Opoka L, Szołkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Śliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonol Alergol Pol* 81(3):214–220.
20. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
21. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in

- Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 24(8):1254–1261.
22. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS ONE* 12(6):e0178420.
 23. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro G de, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 387(10027):1540–1550.
 24. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology* 17(11):1497–1508.
 25. Gridelli C, Ardizzone A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: Results from the Italian observational “SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
 26. Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respiratory Research* 14(1):139.
 27. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). AOTMiT 2015 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adcetris_16.10.2015.pdf (23.10.2018).
 28. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, Fürst S, Duran S, Chetaille B, Brenot-Rossi I, Devillier R, Granata A, Blaise D, Bouabdallah R. (2014) Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 32(4):187–191.
 29. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, Cowey CL, Hellerstedt B, Hutson TE, Zhan F, Vogelzang NJ. (2012) Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer* 10(1):1–5.
 30. Galsky MD, Pal SK, Lin S-W, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, Derleth C, Schiff C, Sonpavde G. (2018) Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. *Bladder Cancer* 4(2):227–238.
 31. Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, Haas G, Hennies N, Kramer MW. (2018) A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 9(8):1337–1348.
 32. Laurent M, Brureau L, Demery ME, Fléchon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui-Poitrine F, Culine S. (2017) Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol. Oncol.* 35(1):34.e9-34.e16.
 33. Golusiński W. (2016) Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
 34. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. AOTMiT 2018 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/044/AWA/OT.4331.6.2018_Opdivo_23.04.2018_BIP.pdf (30.10.2018).
 35. Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. (2012) Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J* 130(5):307–313.
 36. Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupard M, Ceruse P, Ramade A, Girodet D, Zrounba P, Fayette J. (2014) An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer* 14:504.
 37. Jehn CF, Boulikas T, Kourvetaris A, Kofla G, Possinger K, Lüftner D. (2008) First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 28(6B):3961–3964.
 38. Müller T, Braun M, Dietrich D, Aktakin S, Höft S, Kristiansen G, Göke F, Schröck A, Brägelmann J, Held SAE, Bootz F, Brossart P. (2017) PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 8(32):52889–52900.

39. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (16.10.2018).
40. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Komisja Europejska Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143102/anx_143102_pl.pdf.
41. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.10.2018).
42. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
43. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.10.2018).
44. Projekt programu lekowego: Leczenie uzupełniające, pooperacyjne, czerniaka skóry pembrolizumabem (ICD-10: C43).
45. NCCN Guidelines. Melanoma version 1.2019. NCCN Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#melanoma.
46. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
47. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
48. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist (trametynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
49. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
50. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl-0.pdf (5.11.2018).
51. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2018 roku	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku [mln zł]	13
Tabela 3.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2017 rok*	14
Tabela 4.	Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium	15
Tabela 5.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+)	16
Tabela 6.	Oszacowanie liczby pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia	16
Tabela 7.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia	17
Tabela 8.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia	17
Tabela 9.	Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia	18
Tabela 10.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia	18
Tabela 11.	Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem	19
Tabela 12.	Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku	20
Tabela 13.	Pacjenci, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów	20
Tabela 14.	Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem	20
Tabela 15.	Odsetek leczonych w I linii chemioterapii	20
Tabela 16.	Odsetek pacjentów nieleczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji	21
Tabela 17.	Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym u osób, które nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	21
Tabela 18.	Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2018	22
Tabela 19.	Oszacowanie liczby nowych przypadków płaskonabłonkowego raka głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia preparatem Keytruda®	23
Tabela 20.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie	24
Tabela 21.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa	31
Tabela 22.	Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie	32
Tabela 23.	Rozpowszechnienie PEMBR w populacji docelowej	33
Tabela 24.	Dawkowanie PEMBR jako terapii uzupełniającej w populacji docelowej	34
Tabela 25.	Liczba pacjentów leczona w programach lekowych B.48, B.59, B.72 w 2017 roku	36
Tabela 26.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji choroby	37
Tabela 27.	Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie	37
Tabela 28.	Koszt preparatu Keytruda®	40
Tabela 29.	Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie	40
Tabela 30.	Koszty PEMBR u pacjentów z populacji docelowej analizy	41
Tabela 31.	Koszty leków stosowanych u pacjentów z przerzutami uwzględnionych w analizie	41
Tabela 32.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	42

Tabela 33. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	44
Tabela 34. Liczebność populacji docelowej	45
Tabela 35. Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie uzupełniające pembrolizumabem.....	45
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 42. Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej.....	49
Tabela 43. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego [mln zł].....	50
Tabela 44. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Keytruda® ze środków publicznych	52
Tabela 44. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	63
Tabela 45. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	65
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 48. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	67
Tabela 49. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	68
Tabela 50. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób powyżej 15 r. ż. w Polsce – dane KRN	68
Tabela 51. Rozkład na stadia zaawansowania czerniaka złośliwego skóry	70
Tabela 52. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego	70
Tabela 53. Odsetek pacjentów, u których w wyniku biopsji stwierdzono występowanie przerzutów	71
Tabela 54. Skuteczność porównywanych interwencji (PEMBR jako terapia uzupełniająca, strategia obserwacji) – szczegółowe dane z analizy ekonomicznej.....	71
Tabela 55. Skuteczność interwencji stosowanych u pacjentów z przerzutowym czerniakiem – szczegółowe dane z analizy ekonomicznej.....	75

10.2. Spis wykresów

Wykres 1. Raportowana i prognozowana liczba zachorowań na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) wśród osób powyżej 15. roku życia	69
--	----

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 45.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.4
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.1
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.3
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	

Wymaganie	Rozdział
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.6, 3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	■
<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>	
<p>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>	
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.8.1.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<p>3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</p>	Rozdz. 9
<p>4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</p>	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 46.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
		2020	2021		
Odsetek pacjentów w stadium I-II w momencie diagnozy, u których wykonuje się biopsję węzła wartowniczego	Wariant A0	Donizy 2015 – 57,69%		Rozdz. 2.5	Option for the size of the target population → Base case
	Wariant A1	Wartość maksymalna – 100%			Option for the size of the target population → % of pts (stage I-II) eligible for SLN
	Wariant B0	513	528		Option for the size of the target population → Base case
Liczebność populacji docelowej	Wariant B1	410	422	Rozdz. 2.5 Tabela 22	Option for the size of the target population → Population estimates -20%
	Wariant B2	615	634		Option for the size of the target population → Population estimates +20%
	Wariant C0	0% → 75% ^b wzrost liniowy	75% → 100% ^b wzrost liniowy		Rozdz. 2.6.2
Wariant C1	75% w całym roku	100% w całym roku	Time to reach target market share – option → At the beginning of the year		
Koszt substancji czynnych stosowanych u pacjentów z przerzutami	Wariant D0	Ceny realne (DGL)		Rozdz. 2.8.1.2	Drug costs in advanced settings → Official prices
	Wariant D1	Ceny wykazowe			

a) arkusz Settings; b) na początku roku → na końcu roku

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

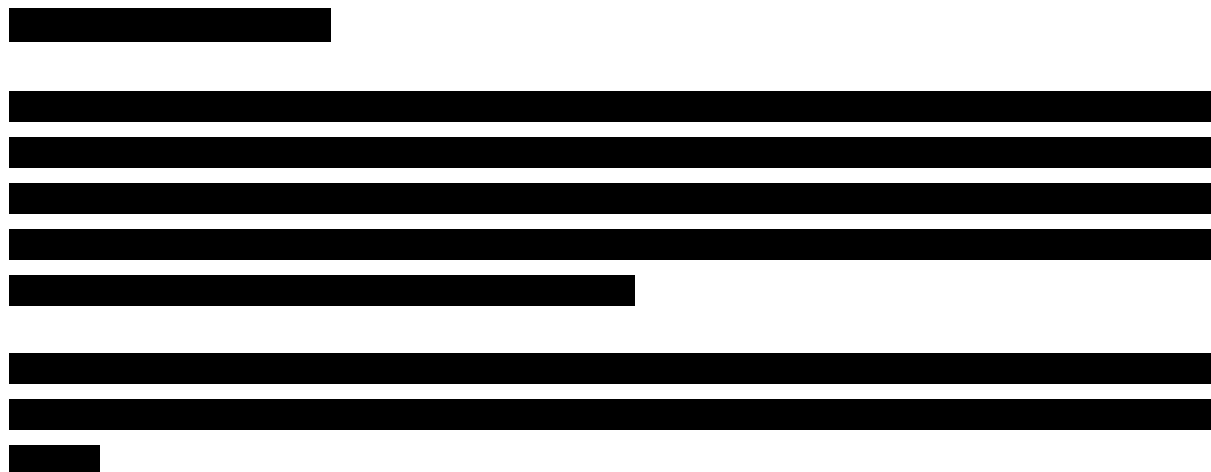
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Dane KRN

Krajowy Rejestr Nowotworów stanowi centralną bazę zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. W oparciu o dane KRN z lat 1999-2016 dokonano prognozy liczby nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach, aż do roku 2021 [10].

Badania epidemiologiczne

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznych: Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) oraz Medline (przez PubMed). Poszukiwano polskich danych odnośnie m.in. charakterystyki pacjentów z czerniakiem w momencie diagnozy, odsetka pacjentów, u których dochodzi do progresji choroby (przechodzenie pomiędzy kolejnymi stadiami zaawansowania). Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 49, Tabela 50).

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Treść zapytania	Liczba rekordów
CZERNIAK - DIAGNOSTYKA	293
CZERNIAK - FARMAKOTERAPIA	31
CZERNIAK - LECZENIE	245
CZERNIAK - KLASYFIKACJA	31
CZERNIAK - ŚMIERTELNOŚĆ	12
Niepowtarzające się publikacje	580

Treść zapytania	Liczba rekordów
Data wyszukiwania: 16 października 2018 r.	

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR cost OR costs OR economic* OR economical OR economics OR economic OR pharmaco-economic OR burden OR prevalence OR incidence OR morbidity	5 608 301
#2	melanoma	122 320
#3	poland or polish	328 390
#4	#1 AND #2 AND #3	342
	#1 AND #2 AND #3 AND Filters: Publication date from 2000/01/01	289
Data wyszukiwania: 16 października 2018 r.		

Po dokonaniu selekcji badań oraz określeniu metodyki oszacowania populacji docelowej finalnie w analizie wykorzystano następujące publikacje: Ługowska 2012 [2], Donizy 2015 [5], Nejc 2005 [6], Nowecki 2003 [7], Rutkowski 2015 [8].

A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry

Liczbę zachorowań na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) zaczerpnięto z bazy KRN [10]. Dane KRN raportowane są przy wykorzystaniu 5-letnich grup wiekowych. Populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18. roku życia. Ze względu na sposób prezentacji danych założono, że liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób powyżej 15. roku życia. Dane KRN dotyczące zapadalności na czerniaka złośliwego skóry zamieszczono poniżej.

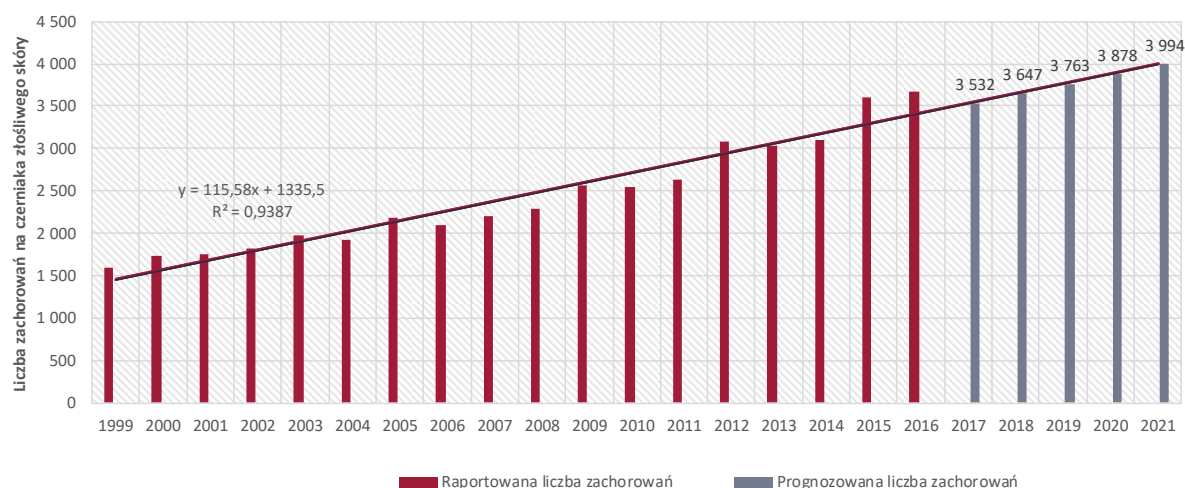
Tabela 51.
Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób powyżej 15 r. ż. w Polsce – dane KRN

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
1999	715	887	1 602
2000	769	960	1 729
2001	802	951	1 753
2002	822	1 006	1 828
2003	902	1 080	1 982
2004	902	1 024	1 926

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2005	984	1 204	2 188
2006	996	1 100	2 096
2007	1 059	1 135	2 194
2008	1 051	1 234	2 285
2009	1 186	1 376	2 562
2010	1 195	1 349	2 544
2011	1 266	1 375	2 641
2012	1 389	1 692	3 081
2013	1 414	1 613	3 027
2014	1 493	1 609	3 102
2015	1 777	1 820	3 597
2016	1 695	1 971	3 666

Do powyższych danych dopasowano trend liniowy, a następnie dokonano prognozy na kolejne lata aż do roku 2021 (Wykres 1). Liczbę pacjentów, u których zdiagnozuje się czerniaka złośliwego skóry w latach 2020-2021 oszacowano odpowiednio na 3 878 oraz 3 994 osoby.

Wykres 1.
Raportowana i prognozowana liczba zachorowań na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) wśród osób powyżej 15. roku życia



A.2.2.2 Odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach choroby w momencie diagnozy

Odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania czerniaka skóry w momencie rozpoznania zaczerpnięto z badania Ługowska 2012 [2]. W badaniu tym raportowano, iż w momencie diagnozy 70% stanowią pacjenci w stadiach zaawansowania w stopniu I-II. Z kolei u 25% pacjentów stwierdza się stadium III choroby, z czego 10% dotyczy pacjentów z rakiem operacyjnym a 15%

dotyczy pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Zatem czerniak złośliwy skóry w operacyjnym stadium III stanowi 40% (10%/25%) czerniaków skóry w III stadium zaawansowania.

Tabela 52.
Rozkład na stadia zaawansowania czerniaka złośliwego skóry

Stadium choroby	Odsetek	Uwagi
I	30%	-
II	40%	-
III	25%	operacyjny: 10% nieoperacyjny: 15%
IV	5%	-

A.2.2.3 Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium III

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Jednakże u części pacjentów, u których w momencie diagnozy rozpoznano nowotwór w stadium I lub II może dojść do progresji, rozumianej jako przejście do stadium III choroby.

Pacjentów w stadiach I-II, u których będzie mieć miejsce progresja choroby do stadium III utożsamiono z pacjentami, u których w momencie zdiagnozowania wykonano biopsję węzła wartowniczego i w wyniku biopsji stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego.

Na podstawie badania Donizy 2015 [5] przyjęto, że odsetek pacjentów w stadium I-II w momencie zdiagnozowania, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego wynosi 57,69%. Na podstawie opisu metodyki badania przedstawionej w publikacji nie jest jednoznaczne, czy badaniem objęto wyłącznie pacjentów w stadium I lub II choroby. W związku z tym rzeczywisty odsetek pacjentów, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego w stadium I lub II może być wyższy niż wynika z obliczeń przeprowadzonych na podstawie danych z odnalezionego badania. Część z analizowanych w badaniu pacjentów mogła być w stadium III lub IV choroby, a zgodnie z cytowanymi wcześniej wytycznymi biopsji węzła wartowniczego u takich pacjentów nie wykonuje się. Nie odnaleziono jednak innych danych, na podstawie, których można dokonać oszacowania omawianego odsetka. W analizie podstawowej przyjęto zgodnie z oszacowaniami bezpośrednio z badania, że u 57,69% pacjentów w stadium I/II wykonuje się biopsję węzła chłonnego wartowniczego. Ze względu na niepewność przyjętej wartości, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania przy założeniu, że u wszystkich pacjentów w stadium I/II wykonuje się biopsję węzła wartowniczego.

Tabela 53.
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego

Publikacja	Liczba badanych	Odsetek
Donizy 2015 [5]	104	57,69%

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery badania (Donizy 2015 [5], Nejc 2005 [6], Nowecki 2003 [7], Rutkowski 2015 [8]) na podstawie, których określono odsetek pacjentów, u których w wyniku biopsji stwierdzono występowanie przerzutów do węzła wartowniczego. Odnalezione dane zestawiono w tabeli poniżej. Odsetki są spójne między badaniami. W obliczeniach przyjęto wartość średnią na podstawie wszystkich badań ważoną liczbą pacjentów w poszczególnych badaniach na poziomie 19,95%.

Tabela 54.
Odsetek pacjentów, u których w wyniku biopsji stwierdzono występowanie przerzutów

Publikacja	Liczba badanych	Odsetek
Donizy 2015 [5]	60	20,00%
Nejc 2005 [6]	77	18,18%
Nowecki 2003 [7]	726	20,25%
Rutkowski 2015 [8]	1 764	19,90%
Średni ważony odsetek		19,95%

A.2.3. Dane kliniczne z analizy ekonomicznej

A.2.3.1 Leczenie uzupełniające PEMBR, strategia oczekiwania

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące skuteczności porównywanych terapii:

- ToT – czas trwania leczenia, oznacza odsetek pacjentów, którzy otrzymują leczenie uzupełniające PEMBR
- DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych,
- LR – nowe przypadki wznowy miejscowej,
- DM – nowe przypadki przerzutów odległych.

Tabela 55.
Skuteczność porównywanych interwencji (PEMBR jako terapia uzupełniająca, strategia obserwacji) – szczegółowe dane z analizy ekonomicznej

Tyg. leczenia / wejścia do populacji docelowej	Pembrolizumab				Strategia oczekiwania			
	ToT	DMFS	LR	DM	ToT	DMFS	LR	DM
0	■	■	■	■		■	■	■
1	■	■	■	■		■	■	■
2	■	■	■	■		■	■	■
3	■	■	■	■		■	■	■
4	■	■	■	■		■	■	■

Tyg. leczenia / wejścia do populacji docelowej	Pembrolizumab				Strategia oczekiwania			
	ToT	DMFS	LR	DM	ToT	DMFS	LR	DM
5	■	■	■	■		■	■	■
6	■	■	■	■		■	■	■
7	■	■	■	■		■	■	■
8	■	■	■	■		■	■	■
9	■	■	■	■		■	■	■
10	■	■	■	■		■	■	■
11	■	■	■	■		■	■	■
12	■	■	■	■		■	■	■
13	■	■	■	■		■	■	■
14	■	■	■	■		■	■	■
15	■	■	■	■		■	■	■
16	■	■	■	■		■	■	■
17	■	■	■	■		■	■	■
18	■	■	■	■		■	■	■
19	■	■	■	■		■	■	■
20	■	■	■	■		■	■	■
21	■	■	■	■		■	■	■
22	■	■	■	■		■	■	■
23	■	■	■	■		■	■	■
24	■	■	■	■		■	■	■
25	■	■	■	■		■	■	■
26	■	■	■	■		■	■	■
27	■	■	■	■		■	■	■
28	■	■	■	■		■	■	■
29	■	■	■	■		■	■	■
30	■	■	■	■		■	■	■
31	■	■	■	■		■	■	■
32	■	■	■	■		■	■	■
33	■	■	■	■		■	■	■
34	■	■	■	■		■	■	■
35	■	■	■	■		■	■	■
36	■	■	■	■		■	■	■
37	■	■	■	■		■	■	■
38	■	■	■	■		■	■	■
39	■	■	■	■		■	■	■

Tyg. leczenia / wejścia do populacji docelowej	Pembrolizumab				Strategia oczekiwania			
	ToT	DMFS	LR	DM	ToT	DMFS	LR	DM
40	■	■	■	■		■	■	■
41	■	■	■	■		■	■	■
42	■	■	■	■		■	■	■
43	■	■	■	■		■	■	■
44	■	■	■	■		■	■	■
45	■	■	■	■		■	■	■
46	■	■	■	■		■	■	■
47	■	■	■	■		■	■	■
48	■	■	■	■		■	■	■
49	■	■	■	■		■	■	■
50	■	■	■	■		■	■	■
51	■	■	■	■		■	■	■
52	■	■	■	■		■	■	■
53	■	■	■	■		■	■	■
54	■	■	■	■		■	■	■
55	■	■	■	■		■	■	■
56	■	■	■	■		■	■	■
57	■	■	■	■		■	■	■
58	■	■	■	■		■	■	■
59	■	■	■	■		■	■	■
60	■	■	■	■		■	■	■
61	■	■	■	■		■	■	■
62	■	■	■	■		■	■	■
63	■	■	■	■		■	■	■
64	■	■	■	■		■	■	■
65	■	■	■	■		■	■	■
66	■	■	■	■		■	■	■
67	■	■	■	■		■	■	■
68	■	■	■	■		■	■	■
69	■	■	■	■		■	■	■
70	■	■	■	■		■	■	■
71	■	■	■	■		■	■	■
72	■	■	■	■		■	■	■
73	■	■	■	■		■	■	■
74	■	■	■	■		■	■	■

Tyg. leczenia / wejścia do populacji docelowej	Pembrolizumab				Strategia oczekiwania			
	ToT	DMFS	LR	DM	ToT	DMFS	LR	DM
75	■	■	■	■		■	■	■
76	■	■	■	■		■	■	■
77	■	■	■	■		■	■	■
78	■	■	■	■		■	■	■
79	■	■	■	■		■	■	■
80	■	■	■	■		■	■	■
81	■	■	■	■		■	■	■
82	■	■	■	■		■	■	■
83	■	■	■	■		■	■	■
84	■	■	■	■		■	■	■
85	■	■	■	■		■	■	■
86	■	■	■	■		■	■	■
87	■	■	■	■		■	■	■
88	■	■	■	■		■	■	■
89	■	■	■	■		■	■	■
90	■	■	■	■		■	■	■
91	■	■	■	■		■	■	■
92	■	■	■	■		■	■	■
93	■	■	■	■		■	■	■
94	■	■	■	■		■	■	■
95	■	■	■	■		■	■	■
96	■	■	■	■		■	■	■
97	■	■	■	■		■	■	■
98	■	■	■	■		■	■	■
99	■	■	■	■		■	■	■
100	■	■	■	■		■	■	■
101	■	■	■	■		■	■	■
102	■	■	■	■		■	■	■
103	■	■	■	■		■	■	■

A.2.3.2 Leczenie pacjentów z przerzutami odległymi

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące skuteczności schematów stosowanych, jako terapii systemowych u pacjentów z przerzutowym czerniakiem skóry.

Tabela 56.
Skuteczność interwencji stosowanych u pacjentów z przerzutowym czerniakiem – szczegółowe dane z analizy ekonomicznej

Czas od wystąpienia przerzutów odległych [tyg.]	Przeżycie wolne od progresji				Przeżycie całkowite			
	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM
0								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

Czas od wystąpienia przerzutów odległych [tyg.]	Przeżycie wolne od progresji				Przeżycie całkowite			
	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM
32	████	████	████	████	████	████	████	████
33	████	████	████	████	████	████	████	████
34	████	████	████	████	████	████	████	████
35	████	████	████	████	████	████	████	████
36	████	████	████	████	████	████	████	████
37	████	████	████	████	████	████	████	████
38	████	████	████	████	████	████	████	████
39	████	████	████	████	████	████	████	████
40	████	████	████	████	████	████	████	████
41	████	████	████	████	████	████	████	████
42	████	████	████	████	████	████	████	████
43	████	████	████	████	████	████	████	████
44	████	████	████	████	████	████	████	████
45	████	████	████	████	████	████	████	████
46	████	████	████	████	████	████	████	████
47	████	████	████	████	████	████	████	████
48	████	████	████	████	████	████	████	████
49	████	████	████	████	████	████	████	████
50	████	████	████	████	████	████	████	████
51	████	████	████	████	████	████	████	████
52	████	████	████	████	████	████	████	████
53	████	████	████	████	████	████	████	████
54	████	████	████	████	████	████	████	████
55	████	████	████	████	████	████	████	████
56	████	████	████	████	████	████	████	████
57	████	████	████	████	████	████	████	████
58	████	████	████	████	████	████	████	████
59	████	████	████	████	████	████	████	████
60	████	████	████	████	████	████	████	████
61	████	████	████	████	████	████	████	████
62	████	████	████	████	████	████	████	████
63	████	████	████	████	████	████	████	████
64	████	████	████	████	████	████	████	████
65	████	████	████	████	████	████	████	████

Czas od wystąpienia przerzutów odległych [tyg.]	Przeżycie wolne od progresji				Przeżycie całkowite			
	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM
66	████	████	████	████	████	████	████	████
67	████	████	████	████	████	████	████	████
68	████	████	████	████	████	████	████	████
69	████	████	████	████	████	████	████	████
70	████	████	████	████	████	████	████	████
71	████	████	████	████	████	████	████	████
72	████	████	████	████	████	████	████	████
73	████	████	████	████	████	████	████	████
74	████	████	████	████	████	████	████	████
75	████	████	████	████	████	████	████	████
76	████	████	████	████	████	████	████	████
77	████	████	████	████	████	████	████	████
78	████	████	████	████	████	████	████	████
79	████	████	████	████	████	████	████	████
80	████	████	████	████	████	████	████	████
81	████	████	████	████	████	████	████	████
82	████	████	████	████	████	████	████	████
83	████	████	████	████	████	████	████	████
84	████	████	████	████	████	████	████	████
85	████	████	████	████	████	████	████	████
86	████	████	████	████	████	████	████	████
87	████	████	████	████	████	████	████	████
88	████	████	████	████	████	████	████	████
89	████	████	████	████	████	████	████	████
90	████	████	████	████	████	████	████	████
91	████	████	████	████	████	████	████	████
92	████	████	████	████	████	████	████	████
93	████	████	████	████	████	████	████	████
94	████	████	████	████	████	████	████	████
95	████	████	████	████	████	████	████	████
96	████	████	████	████	████	████	████	████
97	████	████	████	████	████	████	████	████
98	████	████	████	████	████	████	████	████
99	████	████	████	████	████	████	████	████

Czas od wystąpienia przerzutów odległych [tyg.]	Przeżycie wolne od progresji				Przeżycie całkowite			
	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM	PEMBR	NIWO	WEM + COB	DAB + TRAM
100	■	■	■	■	■	■	■	■
101	■	■	■	■	■	■	■	■
102	■	■	■	■	■	■	■	■
103	■	■	■	■	■	■	■	■

W pliku obliczeniowym analizy BIA zaimplementowano również dane dla ipilimumabu