

Niwolumab w skojarzeniu  
z ipilimumabem w leczeniu dorosłych  
pacjentów z czerniakiem skóry lub  
błon śluzowych  
– analiza wpływu na system ochrony  
zdrowia

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, sierpień 2020



## SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....	5
INDEKS SKRÓTÓW .....	6
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL ANALIZY .....	9
2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....	10
2.1. DEFINICJA .....	10
2.2. ZAPADAŁOŚĆ I ROZPOWYSZCZENIE .....	10
3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH .....	12
3.1. METODYKA I ZAŁOŻENIA .....	12
3.1.1. <i>Populacja</i> .....	12
3.1.2. <i>Wnioskowane warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab)</i> .....	13
3.1.3. <i>Perspektywa</i> .....	14
3.1.4. <i>Horyzont czasowy</i> .....	14
3.1.5. <i>Porównywane scenariusze</i> .....	15
3.1.6. <i>Forma przedstawienia wyników</i> .....	15
3.1.7. <i>Dyskontowanie</i> .....	15
3.1.8. <i>Metodyka przeprowadzenia obliczeń; model</i> .....	16
3.2. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	19
3.2.1. <i>Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. I 9</i>	
3.2.1.1. <i>Liczebność nowych chorych z danym umiejscowieniem czerniaka bez podziału na stadia zaawansowania, 1. linia leczenia</i> .....	20
3.2.1.2. <i>Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka skóry (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia</i> .....	21
3.2.1.3. <i>Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka błony śluzowej (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia</i> .....	23
3.2.1.4. <i>Liczebność chorych na zaawansowanego czerniaka pozaskórnego w lokalizacjach innych niż błona śluzowa (nieoperacyjnego lub przerzutowego), 1. linia leczenia</i> .....	25
3.2.1.5. <i>Liczebność populacji rejestracyjnej w pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem</i> .....	26
3.2.1.1. <i>Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych</i> .....	26
3.2.2. <i>Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab</i> .....	27
3.2.3. <i>Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</i> .....	30
3.2.4. <i>Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe</i> .....	30
3.3. LICZBA PACJENTÓW LECZONYCH W PROGRAMIE LEKOWYM .....	31
3.3.1. <i>Scenariusz istniejący</i> .....	31
3.3.2. <i>Przejęcie rynku</i> .....	34
3.3.3. <i>Scenariusz nowy</i> .....	34
3.3.4. <i>Scenariusz maksymalny – parametry i wyniki oszacowania</i> .....	38

3.3.5.	Scenariusz minimalny – parametry i wyniki oszacowania.....	40
3.3.6.	Udziały w rynku, druga linia leczenia.....	41
3.4.	KOSZTY .....	44
3.4.1.	Koszty niwolumabu i ipilimumabu.....	44
	.....	45
3.4.2.	Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka.....	45
3.4.3.	Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce	45
3.4.4.	Koszty podania leków w ramach chemioterapii .....	46
3.4.5.	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych.....	46
3.4.6.	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii.....	49
3.4.7.	Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby.....	49
3.4.8.	Koszt leczenia działań niepożądanych .....	51
3.5.	ZUŻYCIE ZASOBÓW .....	54
3.6.	PRAWDOPODOBIEŃSTWA PROGRESJI I PRZEŻYCIA .....	61
3.7.	DŁUGOŚĆ LECZENIA W 2. LINII .....	62
3.8.	POZOSTAŁE PARAMETRY MODELU .....	62
3.9.	AKTUALNE ROCZNE KOSZTY LECZENIA CHORYCH NA CZERNIAKA .....	63
3.10.	ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WYJŚCIOWYCH DO MODELU .....	64
3.11.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	65
3.11.1.	Zużycie zasobów: liczba pacjentów rozpoczynających leczenie 1. linii.....	65
3.11.2.	Analiza podstawowa.....	68
3.11.3.	Koszt refundacji niwolumabu i ipilimumabu .....	77
3.11.4.	Analiza scenariuszy skrajnych .....	81
3.11.5.	Analiza wrażliwości.....	86
3.12.	DYSKUSJA, OGRANICZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET, WNIOSKI .....	88
4.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	93
5.	OCENA ASPEKTÓW ETYCZNYCH I SPOŁECZNYCH.....	94
6.	ANEKS .....	95
	.....	95
6.2.	LICZBA ZACHORWAŃ NA CZERNIAKA SKÓRY (DANE HISTORYCZNE 1999-2017 ORAZ PROGNOZA 2018-2022) .....	98
6.3.	LICZBA ZACHORWAŃ NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI ZA WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ (DANE HISTORYCZNE 1999-2017 ORAZ PROGNOZA 2018-2022) .....	100
6.4.	DOPASOWANIE PARAMETRYCZNYCH KRZYWYCH PRZEŻYCIA DO KRZYWYCH KAPLANA-MEIERA WYZNACZONYCH DLA PEMBROLIZUMABU .....	102
6.5.	KOSZTY SUBSTANCJI UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE .....	104
6.6.	CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH .....	106
	.....	108
	.....	108

[REDACTED]	109
[REDACTED]	123
8. SPIS TABEL.....	124
9. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....	128
10. PIŚMIENNICTWO .....	129

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

### Ekspertki kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy
[REDAKTED]	[REDAKTED]

Data zakończenia analizy: luty 2020 r.

Data aktualizacji analizy w związku z pismem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o niezgodnościach analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [...] (Dz. U. z 2012 r., poz. 388): sierpień 2020 r.

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

### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Raport wykonano na zlecenie firmy: Bristol-Myers Squibb

## INDEKS SKRÓTÓW

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

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

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

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

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

### Metodyka i założenia

Produkty lecznicze Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) są wskazane do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Populację docelową w analizie stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2022).

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji faktycznie leczonej terapiami immunoonkologicznymi oszacowano w oparciu o:

- dane Narodowego Funduszu Zdrowia (liczba pacjentów w programie lekowym otrzymujących terapie immunoonkologiczne);
- wyniki raportu COGNOCOSO (odsetek pacjentów leczonych w pierwszej linii, odsetek pacjentów otrzymujących terapie immunoonkologiczne w subpopulacjach z i bez obecności mutacji BRAF);
- konsultacje z ekspertem klinicznym (wielkość przejęcia rynku, wzrost liczby leczonych w kolejnych latach, odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w stosunku do wszystkich leczonych w danym roku);
- dane Krajowego Rejestru Nowotworów (wzrost liczby leczonych w kolejnych latach).

W analizie podstawowej przyjęto, że czas niezbędny do osiągnięcia równowagi rynkowej, tj. uzyskania przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab docelowego poziomu udziałów w rynku wyniesie 24 miesiące (na koniec drugiego roku refundacji w programie lekowym). W ramach analizy wrażliwości testowano okresy równe 12 miesięcy oraz 36 miesięcy.

Podstawowym wynikiem analizy jest koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, przy założeniu alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej.

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

## Wyniki analizy wpływu na budżet



### Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Objęcie finansowaniem z środków płatnika publicznego terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach programu lekowego w populacji spowoduje wzrost wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia o 9,9 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 18,4 mln PLN w drugim roku refundacji bez uwzględnienia mechanizmów dzielenia ryzyka. Po trzech latach wydatki inkrementalne osiągną poziom 9,0 mln PLN.

### Wnioski

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

[redacted] wydatki na wnioskowane leczenie zostaną w dużym stopniu zrównoważone **zmniejszeniem kosztów refundacji monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia oraz spadkiem kosztów ponoszonych na leczenie chorych po progresji choroby** (co związane jest zarówno ze zwiększeniem odsetka chorych bez progresji, jak i z niższymi kosztami leczenia w drugiej linii po uprzedniej terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu z obecnie stosowanymi monoterapiami immunoonkologicznymi).

W porównaniu do obecnie dostępnej w ramach programu lekowego monoterapii niwolumabem, w grupie leczonych wnioskowaną terapią skojarzoną mniejszy odsetek pacjentów pozostaje na leczeniu podtrzymującym, co przy jednoczesnym wydłużeniu czasu bez progresji choroby zwiększa czas jaki upłynie pomiędzy zakończeniem terapii pierwszej linii i rozpoczęciem terapii drugiej linii (*treatment free interval*).

Większą część całkowitych kosztów terapii skojarzonej stanowi koszt ipilimumabu podawanego na początku leczenia (łącznie cztery podania leku, zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem ipilimumabu). W kolejnych latach udział kosztu niwolumabu (w stosunku do kosztu ipilimumabu) stopniowo rośnie, co jest związane z kontynuacją leczenia przez część chorych w stanie bez progresji choroby, w tym włączonych do programu w latach poprzednich.

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



## 1. CEL ANALIZY

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

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

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

## 2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

### 2.1. Definicja

Czerniak (łac. *melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub oka (tęczówki, naczyńówki). W odniesieniu do czerniaka, merytorycznie nie jest uzasadnione stosowanie określenia złośliwy (z definicji jest nowotworem o charakterze złośliwym) [50].

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale mogą występować także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowiu lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [26].

Wśród nietypowych odmian czerniaka wymienia się:

- czerniaka błony śluzowej,
- czerniaka sromu i pochwy,
- czerniaka męskich narządów płciowych,
- czerniaka okolicy odbytu i odbytnicy,
- czerniaka łóżyska paznokcia,
- czerniaka okolicy podeszwowej (częsta lokalizacja czerniaka u osób rasy innej niż biała),
- czerniaka powieki [48].

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%), okolicach odbytu (około 20%) [55].

### 2.2. Zapadalność i rozpowszechnienie

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry [26]. Czerniak skóry z największą częstością występuje wśród osób rasy kaukaskiej szczególnie narażonych na promieniowanie słoneczne. Rocznie na świecie notuje się ponad 100 000 nowych zachorowań [12]. W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestruje się ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie. Najniższy odsetek zachorowań obserwuje się w Japonii (0,2/rok/100 000 mieszkańców), a najwyższy stwierdzony jest w Australii (do 60/rok/100 000 mieszkańców). W Europie najwięcej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii (15/rok/100 000), natomiast najmniej w krajach basenu Morza Śródziemnego (do 7/rok/100 000) [50].

Najaktualniejsze dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka skóry, pochodzą z raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2017 rok [15]. **Według KRN, w 2017 roku w Polsce odnotowano 1 796 nowych przypadków czerniaka skóry wśród mężczyzn i 1 989 przypadki u kobiet, co daje 3 785 nowych zachorowań.** Najczęściej chorują osoby w wieku 55-64 lat (kobiety i mężczyźni), jednakże w grupie osób młodych czerniak jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (szczególnie u młodych mężczyzn). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. Do połowy szóstej dekady życia cząstkowe współczynniki zachorowalności są wyższe u kobiet niż u mężczyzn. U obu płci i we wszystkich grupach wiekowych od trzech dekad trwa wzrost zagrożenia czerniakiem skóry [12, 15].

Od 1980 roku, zapadalność przez 30 lat zwiększyła się prawie 5-krotnie (Tabela 1). Mediana wieku zachorowania u obu płci jest podobna i wynosi około 60 lat [12]. Zgodnie z prognozami KRN dotyczącymi zachorowalności i umieralności trend wzrostu zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce będzie nadal obecny. **Uważa się, że liczba zachorowań w całej populacji Polski do 2025 roku może ulec nawet podwojeniu [14]. Na tle krajów UE,**

Polska charakteryzuje się około dwukrotnie niższą zapadalnością na czerniaki skóry, z umiarkowaną na wyższym poziomie niż średnia europejska (o około 20%), co może mieć związek z mniejszą wykrywalnością choroby we wczesnym stadium i dostępem do terapii w Polsce w porównaniu do innych krajów Europy [12].

Tabela 1. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce (KRN [12] oraz prognozy własne)

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
1980	611	1,7	1,5
1985	832	2,2	1,9
1990	913	2,4	2,0
1995	1 294	3,4	2,7
2000	1 729	4,5	3,3
2005	2 188	5,7	4,0
2010	2 545	6,6	4,3
2015	3 600	9,1	5,6
2020**	4 375	bd	bd
2025**	5 294	bd	bd

bd: brak danych;

\* określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [15];

\*\* prognozy własne na podstawie danych KRN z lat 2010-2017 [14].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku w Polsce żyło 15 571 osób z czerniakiem skóry rozpoznanym w latach 2003-2012 (Tabela 2) [16].

Tabela 2. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku (na podstawie [16, 15])

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

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w rozdziale 3.2 (str. 19).

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

#### 3.1. Metodyka i założenia

##### 3.1.1. Populacja

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [8].

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [43].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 [41], produkty lecznicze Opdivo® oraz Yervoy® są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43). Wnioskowane wprowadzenie możliwości leczenia terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych nie wpłynie na zmianę ceny zbytu netto oraz grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających niwolumab lub ipilimumab.

Tabela 3 przedstawia warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy®.

**Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)**

Produkt leczniczy	Opdivo®	Yervoy®
Substancja czynna	niwolumab	ipilimumab
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml 5909991220501	5 mg/ml; 1 fiol. po 10 ml, 5909990872442
	10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml 5909991220518	5 mg/ml; 1 fiol. po 40 ml, 5909990872459
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto	2 366,24 PLN (40 mg / op.)	13 391,61 PLN (50 mg / op.)
	5 915.61 PLN (100 mg / op.)	53 566,44 PLN (200 mg / op.)
Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab	1124.0, Iplimumab

### 3.1.3. Perspektywa

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

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [49].

### 3.1.4. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest okresem czasu, w którym szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. [49]

Wykorzystany w analizie wpływu na budżet model ekonomiczny prezentuje wyniki dla trzyletniego horyzontu czasowego i dla takiego okresu czasu zostały zaprezentowane wyniki (lata 2020-2022). W ramach analizy rozpatrywano warianty, w których docelowy poziom udziałów w rynku terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab zostaje osiągnięty w drugim (wariant podstawowy) oraz pierwszym i trzecim roku od uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

### 3.1.5. Porównywane scenariusze

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

#### Scenariusz istniejący

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

#### Scenariusz nowy

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

### 3.1.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego (koszt inkrementalny). W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Zgodnie z Wymaganiami w sprawie wymagań minimalnych [49] przeprowadzono dodatkowo dwa warianty oszacowania kosztu inkrementalnego:

- minimalny, w którym przyjęto alternatywne prognozy określające liczbę leczonych pacjentów w ramach programu lekowego, tak aby wyznaczyć minimalną różnicę kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym;
- maksymalny, w którym przyjęto alternatywne prognozy określające liczbę leczonych pacjentów w ramach programu lekowego, tak aby wyznaczyć maksymalną różnicę kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym.

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

### 3.1.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [49].

### 3.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń; model

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego symulacji przebiegu choroby pacjenta kwalifikującego się do wnioskowanego programu lekowego. Model ten został przygotowany w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka, a utworzono go opierając się na skoroszycie kalkulacyjnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej [5] [36] (autorzy niniejszej analizy dostosowali model [36], w którym rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii, tak aby raportował on koszty i efekty związane z terapią skojarzoną na potrzeby analizy koszty-użyteczność, a następnie, tak, aby uwzględnić koszty wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie wpływu na budżet).

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

W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia*, *Progresja/kolejna linia leczenia*, *Zgon*. Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami przedstawia Wykres 1 (str. 18.)

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

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

Zgodnie z polską praktyką kliniczną, w tym zapisami programów lekowych leczenia czerniaka [43], w analizie przyjęto, że długość leczenia w stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* trwa aż do wystąpienia kolejnej progresji. W celu oszacowania liczby miesięcy terapii drugiej linii, przyjęto dane z randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych schematów leczenia (przeżycie wolne od progresji, czas do progresji). Wykorzystane w analizie wpływu na budżet wartości zaprezentowano w rozdziale 3.7

W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co miesiąc (tj. długość cyklu modelu = 1 miesiąc). W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania progresja albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem



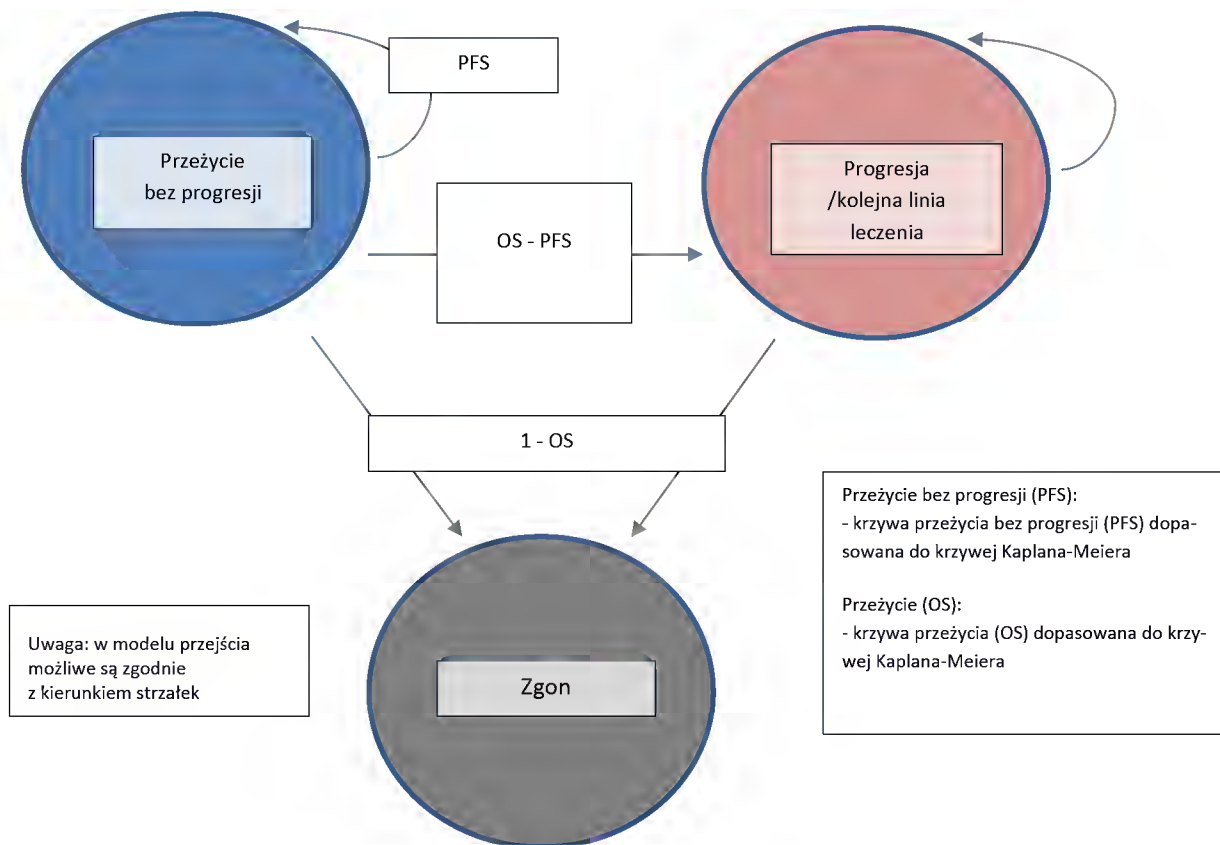
cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę do połowy cyklu. Korekta połowy cyklu sprawia, że w modelu progresja albo zgon następuje „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku albo pod koniec cyklu modelu.

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

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

Wykres 1.

Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem



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

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

Powyższe wartości wyznaczono dla każdej technologii medycznej uwzględnionej w niniejszej analizie wpływu na budżet. Dla chemioterapii stosowanej w drugiej linii leczenia przyjęto założenie, że koszty i długość leczenia odpowiadają terapii z zastosowaniem dakarbazyny.

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

- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne każdego z kolejnych miesięcy terapii (tj. kolejno: od 1. do 36. miesiąca od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie generować

będzie populacja rozpoczynająca leczenie w 1. miesiącu w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;

- liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugim miesiącu horyzontu czasowego przemnożono przez koszty oraz wyniki zdrowotne każdego z kolejnych miesięcy terapii (tj. kolejno: od 1. do 35. miesiąca od rozpoczęcia leczenia), szacując tym samym koszty oraz wyniki zdrowotne, jakie generować będzie populacja rozpoczynająca leczenie w 2. miesiącu w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;
- analogicznie postąpiono dla kolejnych miesięcy (od 3. do 36.).

W scenariuszu istniejącym, a także w scenariuszu nowym, po osiągnięciu docelowej wielkości przejęcia rynku przez terapię wnioskowaną, dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że całkowita liczba pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w danym roku rozłożona jest proporcjonalnie na 12 miesięcy (pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach 1. linii leczenia rozpoczynają terapię wraz z początkiem miesiąca). Natomiast w okresie stopniowego dochodzenia do równowagi rynkowej, udziały w rynku schematu niwolumab+ipilimumab stopniowo wzrastają w kolejnych miesiącach (jednocześnie stopniowo maleje liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem i pembrolizumabem w monoterapii).

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

### 3.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [ ] oraz polskie dane epidemiologiczne pochodzące z piśmiennictwa.

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

Zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych Opdivo® (niwolumab) [8] oraz Yervoy® (ipilimumab) [9], **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem** (wnioskowana technologia medyczna) jest wskazany do leczenia:

- **zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,**
- pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

W odniesieniu do pierwszego wskazania rejestracyjnego, populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym). Z kolei populacja kwalifikująca się do wnioskowanego programu lekowego stanowi subpopulację spośród wszystkich chorych kwalifikujących się zgodnie z zapisami Charakterystyk produktu leczniczego [8, 9]. Wskazania do stosowania zawarte w Charakterystykach nie wyróżniają lokalizacji, natomiast wnioskowany program lekowy dotyczy czerniaka skóry lub błony śluzowej. W związku z wyróżnieniem lokalizacji w programie lekowym, oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana przeprowadzono z uwzględnieniem następujących lokalizacji czerniaka:

- czerniak skóry,
- czerniak pozaskórny zlokalizowany w błonie śluzowej,

- czerniak pozaskórny w lokalizacji innej niż błona śluzowa.

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

Według najbardziej aktualnych danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na czerniaka skóry (kod ICD-10 C43) w roku 2017 wyniosła 3 785. Horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet obejmował lata 2020-2022 w związku z czym wymagane było przeprowadzenie prognozy liczby zachorowań. W oparciu o dane historyczne Krajowego Rejestru Nowotworów (z lat 2010-2017, a także, dla scenariusza minimalnego analizy, z lat 1999-2017) wyznaczono prognozę liczby zachorowań w latach 2018-2022 (szczegóły metodyki prognozowania przedstawiono w rozdziale 6.2, str. 98). Według prognozy liczba zachorowań wzrośnie do 4 375 przypadków w 2020 roku (Załącznik 6.2 zawiera zestawienie danych historycznych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz prognozę liczby zachorowań).

Umiejscowienie czerniaka może obejmować skórę jak również inne narządy (błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, dróg oddechowych, opony mózgowo, błona naczyniowa oka). Tabela 4 przedstawia odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych.

Tabela 4. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek	
	<i>Michalska-Jakubus 2006 [35]</i> (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów) <sup>1</sup>	<i>Trepka 2009 [55]</i> (zagraniczne dane literaturowe) <sup>2</sup>
<b>Skóra</b>	91%	
• kończyny dolne	32,6%	
• tułów	31,6%	
• kończyny górne	14,9	
• głowa i szyja	11,1	
• inne	9,8%	
<b>Pozaskórne – błona śluzowa</b>	2,2%	mniej niż 3% wszystkich czerniaków, w tym:
• okolica anogenitalna	67,6%	kobiece narządy płciowe (głównie srom; około 20%); okolice odbytu (około 20%)
• nosogardło, krtań i zatoki	29,1%	błona śluzowa głowy i szyi (ponad 50%)
• żołądek	3,28%	„najrzadsze są pierwotne czerniaki wywodzące się z dróg moczowych i żołądka/jelit”
<b>Pozaskórne – inne</b>	6,8%	
• spojówki oka i gałka oczna	96,7%	
• centralny układ nerwowy	3,3%	

<sup>1</sup> na podstawie publikacji *Michalska-Jakubus 2006 [35]*; dane pochodzą z lat 1987-2003;

<sup>2</sup> na podstawie artykułu opisującego zasady leczenia chirurgicznego w czerniaku; dane epidemiologiczne są zagranicznymi danymi literaturowymi [55].

Według danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów (Tabela 4) wśród wszystkich czerniaków zdecydowanie najczęstszym był czerniak skóry (91% chorych), natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnie stanowiły 9% przypadków, z czego 2,2% dotyczyło czerniaka błon śluzowych (w tym 67,6% w okolicach anogenitalnych, 29,1% w nosogardle, krtań i zatokach, 3,3% w żołądku) [35]. Zagraniczne dane literaturowe przedstawiają podobne oszacowania [55].

Dane dla kodu ICD-10 C43 nie obejmują czerniaka błon śluzowych (oraz innych lokalizacji pozaskórnych), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie dodatkowego oszacowania liczby zachorowań na czerniaki pozaskórne. Z polskich danych epidemiologicznych wiadomo, że 91% przypadków czerniaka dotyczy czerniaka skóry, 2,2% przypadków czerniaka dotyczy czerniaka błon śluzowych, natomiast 6,8% przypadków dotyczy innych

lokalizacji czerniaka (Tabela 4). W oparciu o powyższe odsetki oraz liczbę zachorowań na czerniaka skóry oszacowano liczbę zachorowań na czerniaka błony śluzowej oraz czerniaki w innych lokalizacjach (Tabela 5). Dodatkowo uwzględniono również względny przyrost prognozy, czyli procentowy wzrost prognozy zachorowań na czerniaka skóry w stosunku do roku poprzedniego.

**Tabela 5. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43), czerniaka błony śluzowej oraz czerniaka w innych lokalizacjach, w latach 2018-2020.**

Zachorowania na czerniaka				
Rok	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry <sup>1</sup>	Względny przyrost prognozy	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka błony śluzowej <sup>2</sup>	Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa <sup>3</sup>
2020	4 375	4,4%	106	327
2021	4 559	4,2%	110	341
2022	4 742	4,0%	115	354

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

<sup>1</sup> na podstawie prognoz wyznaczonych w rozdziale 6.2, str. 98;

<sup>2</sup> wyznaczone na podstawie wzoru: liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej = odsetek zachorowań na czerniaka błony śluzowej spośród wszystkich czerniaków × (liczba zachorowań na czerniaka skóry / odsetek zachorowań na czerniaka skóry spośród wszystkich czerniaków); np. w 2020 liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej:  $106 = 2,2\% \times (4\,375 / 91\%)$ ;

<sup>3</sup> wyznaczone na podstawie wzoru: liczba zachorowań na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa = odsetek zachorowań na czerniaka z rozważaną lokalizacją spośród wszystkich czerniaków × (liczba zachorowań na czerniaka skóry / odsetek zachorowań na czerniaka w rozważanej lokalizacji); np. w 2020 liczba zachorowań:  $327 = 6,8\% \times (4\,375 / 91\%)$ .

Wyznaczone prognozy (Tabela 5, str. 21) wskazują, że w latach 2020-2022 nastąpi wzrost liczby zachorowań na czerniaka skóry z 4 375 do 4 742 przypadków w skali roku. Liczba zachorowań na czerniaka błony śluzowej wzrośnie z 106 do 115 przypadków rocznie, natomiast zachorowania na czerniaka w lokalizacji pozaskórnej innej niż błona śluzowa wzrosną z 327 do 354 przypadków rocznie.

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

Charakterystyki produktów leczniczych wskazują, iż populację docelową stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjny lub przerzutowy) [8, 9]. Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC, przyjęto, że czerniakowi z przerzutami odległymi odpowiada stadium IV zaawansowania, natomiast czerniak nieoperacyjny może dotyczyć stadiów III i IV.



Porównawczo zaprezentowano także dane z polskich publikacji epidemiologicznych.

Tabela 6. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry

Stadium zaawansowania	Odsetek pacjentów z danym stadium zaawansowania w momencie diagnozy						
	Hawro 2010 [20]		Kuciel-Lisecka 2011 [27]	Ługowska 2012 [33]	Rutkowski 2015 [52]		
	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2000-2004	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2008-2009	Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie 1996-2007	Badanie ankietowe w czterech ośrodkach klinicznych 2010-2012	Dane ogólne dla warunków polskich		
liczba chorych	nie podano informacji	348 pacjentów	251 pacjentów	nie podano informacji	nie podano informacji		
I	31%	54%	16,7%	30%	Okolo 90%		
II			20,7%	40%			
III	11%	22%	20,7%	25% (nieoperacyjny: 15% wszystkich chorych)	Okolo 10%		
IV	21%	14%	34,7%	5% (nicoperacyjny: 5% wszystkich chorych)	<5%		

W oparciu o prognozowaną liczbę nowych chorych na czerniaka skóry i odsetki pacjentów z danym stadium zaawansowania oszacowano roczną liczbę nowych chorych na czerniaka skóry, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych (Tabela 7).

Tabela 7. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka skóry kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych

Rok	A. Liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka skóry	B. Liczba nowych dorosłych chorych w stadium III nieoperacyjnym	C. Liczba nowych dorosłych chorych w stadium IV	D. Łącznie
2020	4 375			4 375
2021	4 559			4 559
2022	4 742			4 742

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


W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab oprócz liczby nowych zachorowań ma czerniaka należy również uwzględnić chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria. Odsetki pacjentów z wtórnym zaawansowaniem choroby zaczerpnięto również z badania [redacted]







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

Przeprowadzone prognozy wskazują, że w Polsce w latach 2020-2022 roczna liczba zachorowań na czerniaka w lokalizacji pozaskórnego innej niż błona śluzowa kształtować się będzie na poziomie [REDACTED] (Tabela 5, str. 21). W związku z brakiem danych dotyczących odsetków pacjentów z poszczególnym stopniem zaawansowania u chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, przyjęto dane jak dla czerniaka błony śluzowej (dane opisano w rozdziale 3.2.1.3, str. 23). Tabela 12 przedstawia oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 12. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych

Rok	A. Prognozowana liczba nowych dorosłych chorych na czerniaka w lokalizacji pozaskórnego innej niż błona śluzowa	B. Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami w okolicznych węzłach chłonnych	C. Prognozowana liczba pacjentów z przerzutami odległymi w momencie diagnozy	D. Prognozowana liczba pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy, u których w dalszym przebiegu choroby wystąpią przerzuty	E. łącznie
2020	327	■	■	■	■
2021	341	■	■	■	■
2022	354	■	■	■	■

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

A: oszacowania na podstawie polskich danych epidemiologicznych (zobacz Tabela 5, str. 21);

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

E: B+C+D.

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

### 3.2.1.5. Liczebność populacji rejestracyjnej w pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem

Wielkość populacji dorosłych pacjentów kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem przyjęto w oparciu o szacunki przeprowadzone w Analizie wpływu na budżet z 2019 roku [24], dołączonej do wniosku o objęcie refundacją leków Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, u których może być zastosowany niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii wynosi **742** osoby (2019 rok) [24].

W celu oszacowania liczby pacjentów dla okresu 2020-2022 założono, że procentowy wzrost chorych należących do rozpatrywanej populacji w kolejnych latach będzie równy procentowemu wzrostowi liczby zachorowań na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10 C64), który oszacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [25]. Liczba nowych przypadków oznaczonych kodem ICD-10 C64 w latach 1999-2017, w oparciu o którą przeprowadzono prognozy dla okresu 2018-2022 i wyznaczono procentowy zachorowań w kolejnych latach, została przedstawiona w Załączniku 6.2.

Tabela 13 przedstawia oszacowanie liczby chorych kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem w latach 2019-2020.

**Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)**

Rok	Liczba pacjentów
2019	742
2020	757
2021	771
2022	786

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

Tabela 14 i Wykres 2 przedstawiają zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych.

**Tabela 14. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych**

Rok	Czerniak skóry <sup>1</sup>	Czerniak błony śluzowej <sup>2</sup>	Czerniak pozaskórny w lokalizacji innej niż błona śluzowa <sup>3</sup>	Łącznie: czerniak	Rak nerkowokomórkowy	Razem
2020	■	■	■	757	757	■
2021	■	■	■	771	771	■
2022	■	■	■	786	786	■

<sup>1</sup> oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.2, str. 21 (zobacz Tabela 7, str. 22, Tabela 9, str. 23);

<sup>2</sup> oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.3, str. 23 (zobacz Tabela 11, str. 24);

<sup>3</sup> oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.2.1.4, str. 25 (zobacz Tabela 12, str. 25).

Szacuje się, że w skali roku [redacted] od 757 do 786 chorych na raka nerko-wokomórkowego będzie kwalifikować się do stosowania terapii skojarzonej nivolumab + ipilimumab zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych. Największą część populacji docelowej stanowią będą chorzy na czerniaka skóry [redacted].

[redacted]



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Tabela 15 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym. Wyniki dodatkowo przedstawiono w podziale na obecność i brak mutacji w genie BRAF, w związku z faktem, że praktyka kliniczna w leczeniu chorych z czerniakiem jest różna w zależności od występowania tej mutacji.



Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.	J.	K.	L.
Liczebność populacji docelowej według charakterystyki produktu leczniczego	Czerniak błony śluzowej	Status mutacji w genie BRAF V600E lub V600K	Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu	Brak wcześniejszego leczenia systemowego, możliwa ocena odpowiedzi na leczenie	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: populacja BRAF(-)	Czerniak skóry	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: populacja BRAF(+)	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	Łącznie	Łącznie
Rok	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1		Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	Łącznie	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	Łącznie	Łącznie
2020	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2021	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2022	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

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

A: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzono w rozdziale 3.2.1.2, str. 21; zobacz Tabela 7, str. 22, Tabela 9, str. 23;

B: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzono w rozdziale 3.2.1.3, str. 23; zobacz Tabela 11, str. 24;

C: na podstawie █

D: na podstawie █

E: przyjęto 100% (założenie konserwatywne);

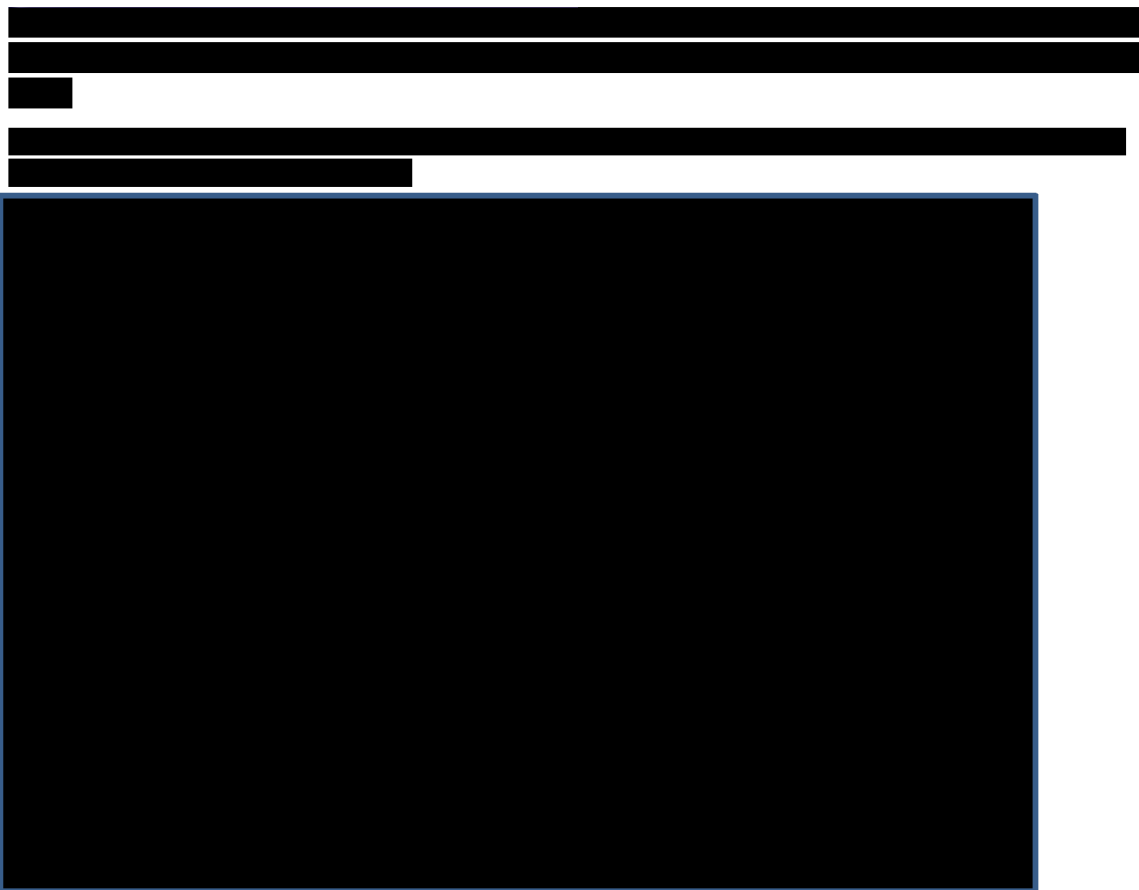
█

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

█

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

L: obliczone jako H + K.



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

Aktualnie programy lekowe obejmujące pacjentów z czerniakiem, a także z rakiem nerkowokomórkowym nie dopuszczają możliwości stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab [41], w związku z czym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0.

### **3.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe**

Tabela 16 przedstawia zestawienie oszacowań liczebności populacji:

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







[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]

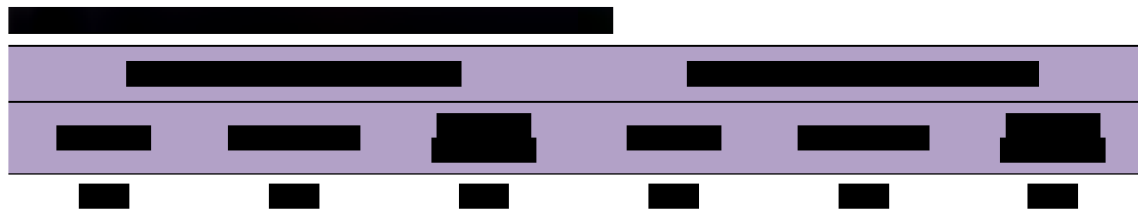
[Redacted text block]

[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]



przejęcia rynku przez wnioskowaną terapię w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych i udziały w rynku w warunkach scenariusza nowego, przy przyjęciu włączenia nowych pacjentów do programu w jednostkach miesięcznych:



[Redacted text line]



[Redacted text line]



[Redacted]

[Redacted]

W scenariuszu istniejącym, a także w scenariuszu nowym, po osiągnięciu docelowej wielkości przejęcia rynku przez terapię wnioskowaną, dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że całkowita liczba pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w danym roku rozłożona jest proporcjonalnie na 12 miesięcy (pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach 1. linii leczenia rozpoczynają terapię wraz z początkiem miesiąca). Natomiast w okresie stopniowego dochodzenia do równowagi rynkowej, udziały w rynku schematu niwolumab+ipilimumab stopniowo wzrastają w kolejnych miesiącach (jednocześnie stopniowo maleje liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem i pembrolizumabem w monoterapii).

[Redacted]

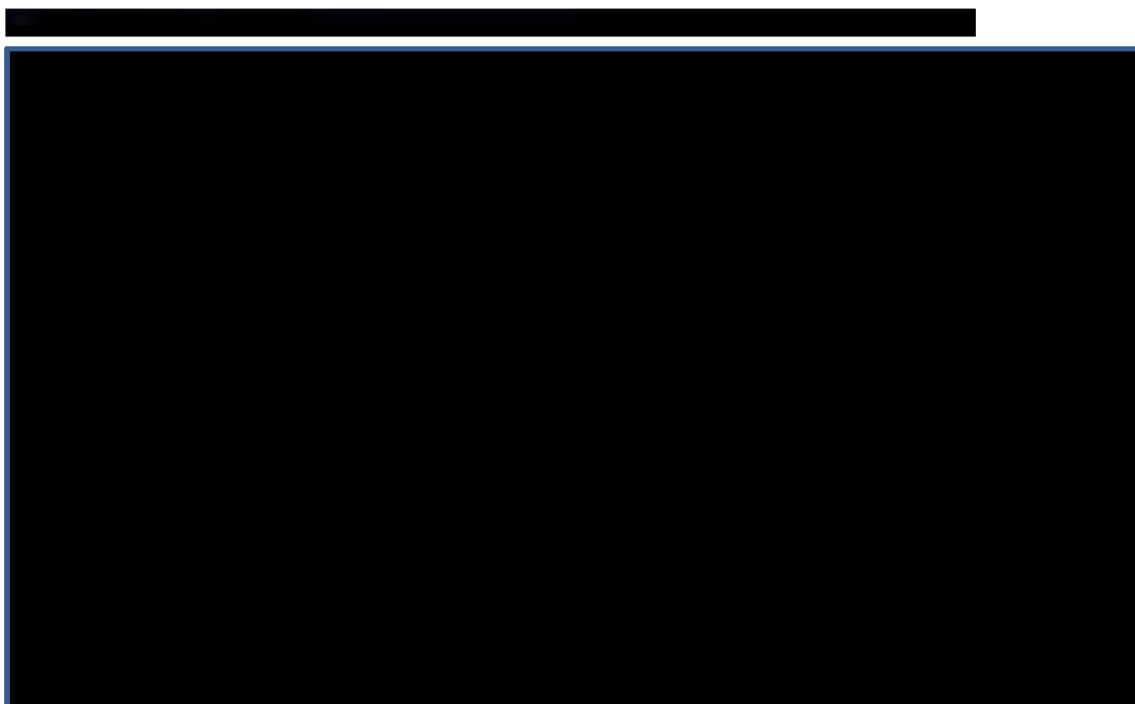
[Redacted]

[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]

### 3.3.4. Scenariusz maksymalny – parametry i wyniki oszacowania

W analizie wpływu na budżet oszacowano także wielkość liczby leczonych pacjentów lekami immunoonkologicznymi w ramach programu lekowego przyjmując wzrost pacjentów zgodnie z prognozą przeprowadzoną w oparciu o dane NFZ (Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [38]) za okres I. półrocze 2017 – I. półrocze 2019. Wejściowe dane wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w formie tabelarycznej

Tabela 25. Liczba pacjentów otrzymujących niwolumab w programie lekowym B.59. – dane NFZ i prognoza dla lat 2019-2022

Rok	I. półrocze	Cały rok	Źródło / sposób oszacowań
2017	260	397	Dane NFZ [38]
2018	348	541	
2019	458	705	Dane NFZ [38] (I. półrocze); prognoza (cały rok 2019) przy założeniu relacji wielkość populacji w I. półroczu / wielkość populacji w całym roku równej 0,65*
2020	-	855	Prognoza w wykorzystaniem trendu liniowego w oparciu o wartości dla lat 2017-2019
2021	-	1 009	
2022	-	1 163	

\* relacja liczba leczonych pacjentów w I. półroczu vs liczba leczonych pacjentów w całym roku w poprzednich latach wyniosła: 0,655 (2017) oraz 0,643 (2018)

W dalszych kalkulacjach założono tempo wzrostu liczby pacjentów leczonych w programie lekowym pembrolizumabem identyczne jak dla przedstawionego powyżej dla niwolumabu.

Otrzymane wielkości liczby pacjentów otrzymujących terapie immuno-onkologiczne są znacząco wyższe w stosunku do wartości uzyskanych w scenariuszu bazowym. W analizie wpływu na budżet scenariusz ten pełni rolę wariantu maksymalnego oszacowań.

Założenia dotyczące liczby pacjentów w wariantcie maksymalnym analizy są mniej prawdopodobne, niż przyjęte w scenariuszu bazowym. Jest bowiem mało prawdopodobne, że stosunkowo szybki wzrost liczby leczonych pacjentów o charakterze liniowym zostanie zachowany w dłuższym okresie czasu, biorąc pod uwagę oszacowaną wielkość populacji docelowej (por. rozdział 3.2.2) i tempo jej przyrostu w kolejnych latach. Ponadto należy spodziewać się, że w kolejnych latach, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki leczenia terapiami immuno-onkologicznymi, skumulowany odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich w stosunku do wszystkich pacjentów leczonych będzie wzrastać (zatem nawet dla niezmienionej w stosunku do założeń wariantu maksymalnego liczby pacjentów, wzrost wielkości podgrupy rozpoczynającej leczenie w kolejnych latach będzie wolniejszy niż wzrost całej rozpatrywanej kohorty).

Co więcej, w kolejnych latach możliwy jest spadek liczby pacjentów otrzymujących terapie immuno-onkologiczne w rozpatrywanym wskazaniu. Zakończyły się procesy oceny leków stosowanych w ramach obecnych programów lekowych w nowym wskazaniu – leczeniu adjuwantowym w stopniu III/IV czerniaka. Zarówno niwolumab, jak i pembrolizumab oraz dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem otrzymały pozytywną rekomendację refundacyjną w terapii uzupełniającej po całkowitej resekcji [42]. Uzyskanie finansowania ze środków płatnika publicznego w nowym wskazaniu zmniejszy liczbę pacjentów leczonych paliatywnie.

Przy przyjęciu pozostałych parametrów wykorzystanych w oszacowaniu liczby pacjentów otrzymujących terapie immuno-onkologiczne w ramach programu lekowego bez zmian w stosunku do scenariusza bazowego (udziały w rynku w scenariuszu istniejącym, wielkość przejęcia rynku, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich, odsetek pacjentów otrzymujących leczenie immunoterapiami w drugiej linii), otrzymano następujące wyniki oszacowań w rozpatrywanym wariantcie maksymalnym:

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

[Redacted content]

### 3.3.5. Scenariusz minimalny – parametry i wyniki oszacowania

W scenariuszu minimalnym przyjęto liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego w oparciu o prognozę wykorzystującą dane historyczne z okresu 1999-2017 (w wariacie podstawowym analizy oparto się na danych z lat 2020-2017). Wyznaczone w oparciu o alternatywne obliczenia tempo wzrostu populacji docelowej, co przekłada się na tempo wzrostu liczby leczonych pacjentów w ramach programu lekowego jest wolniejsze:

Tabela 28. Procentowy wzrost liczby pacjentów z populacji docelowej: scenariusz minimalny

Rok	Wielkość populacji docelowej	Zmiana procentowa w stosunku do roku poprzedniego
2018	[Redacted]	[Redacted]
2019	[Redacted]	[Redacted]
2020	[Redacted]	[Redacted]
2021	[Redacted]	[Redacted]
2022	[Redacted]	[Redacted]

Przy przyjęciu pozostałych parametrów wykorzystanych w oszacowaniu liczby pacjentów otrzymujących terapię immunoonkologiczną w ramach programu lekowego bez zmian w stosunku do scenariusza bazowego (udziały



w rynku w scenariuszu istniejącym, wielkość przejęcia rynku, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich, odsetek pacjentów otrzymujących leczenie immunoterapiami w drugiej linii), otrzymano następujące wyniki oszacowań w rozpatrywanym wariantcie minimalnym:

The table is almost entirely redacted with black bars. It appears to be a multi-row table with at least 7 columns. The visible data points are small black squares, likely representing numerical values. The table is organized into several sections, with some rows highlighted in a light purple color. The redaction covers the vast majority of the content, leaving only the structure and a few small markers visible.

### 3.3.6. Udziały w rynku, druga linia leczenia

Udziały w rynku dla drugiej linii leczenia oszacowano na podstawie:

- Opinii eksperta klinicznego (odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami drugiej linii po wcześniejszym leczeniu terapią skojarzoną niwoluma+ipilimumab, odsetki pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego w drugiej linii),
- Wyników badania [redacted]

Poniżej przedstawiono udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby, dla populacji z obecnością mutacji BRAF.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.4. Koszty

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

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt interwencji stosowanych w 2. linii;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

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

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [41].

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (dla niwolumabu oraz ipilimumabu) oraz Komunikatów DGL NFZ [37] o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach terapeutycznych i chemioterapii (dla pozostałych substancji).

#### 3.4.1. Koszty niwolumabu i ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy® [41] refundowanych w monoterapii w ramach programu lekowego [43] oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 33. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	13 391,61	14 462,94	15 186,09	15 186,09	bezpłatny	303,722
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml	53 566,44	57 851,76	60 744,35	60 744,35	bezpłatny	303,722

[Redacted content]

### 3.4.2. Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii oraz w programach lekowych w leczeniu czerniaka, oszacowane w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [41] (wariant bez RSS) oraz komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2019-03.2019 (wariant z RSS) zostały zestawione w tabeli. Szczegóły oszacowań kosztu refundacji przedstawiono w Aneksie w rozdziale 6.5 (str.104). Poniżej zebrano średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji.

Tabela 35. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii i programach lekowych

Substancja czynna/lek	Limit refundacji / 1 mg [PLN] <sup>1</sup>	Koszt 1 mg zrefundowanej substancji ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL
dakarbazyne	0,1588	0,1561
wemurafenib	0,5283	0,2574
dabrafenib	3,5012	2,6601
trametinib	436,5900	84,7429
kobimetynib	18,3214	10,6170
pembrolizumab	168,9952	69,3176

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

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

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [67]. W analizie przyjęto, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab, a także monoterapia niwolumabem oraz ipilimumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

**Tabela 36. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] <sup>1</sup>	Źródło
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[67]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[67]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[67]

<sup>1</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

#### 3.4.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [64]. Przyjęto, że chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”, w związku z faktem, że leki uwzględnione w schematach chemioterapii są wymienione w katalogu 1n część A (*Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A*) [64].

**Tabela 37. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii**

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Nazwa świadczenia <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt [PLN] <sup>2</sup>	Lek podawany w ramach chemioterapii
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92	dakarbazyne

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* [64];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

#### 3.4.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych

Różnice w zakresach badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania pomiędzy wnioskowanym programem lekowym [44] oraz aktualnym programem lekowym dla niwolumabu [43] zestawiono poniżej.

**Tabela 38. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym a projektem programu lekowego dla skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu**

Zapisy występujące w programie lekowym B.59	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	
hemoglobina	
albuminy	
fosfataza alkaliczna	
amylaza	
mocznik	
białko całkowite	

Zapisy występujące w programie lekowym B.59	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego
kwas moczowy	
Badania monitorujące	
diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia	
hemoglobina	
albuminy	
fosfataza alkaliczna	
amylaza	
mocznik	
białko całkowite	
kwas moczowy	

Biorąc pod uwagę, że obecny program lekowy obejmuje leczenie ipilimumabem oraz niwolumabem, należy spodziewać się, że w procesie uzgadniania zapisów wnioskowanego programu dla terapii skojarzonej ipilimumab+niwolumab dojdzie do ujednoczenia treści obu programów co najmniej w zakresie przeprowadzanych badań przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych (podobny proces przebiega dla obu terapii skojarzonych inhibitorami BRAF+MEK [...]). W związku z powyższym przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla terapii skojarzonej ipilimumab+niwolumab będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w obecnym programie lekowym B.59.

Koszty badań diagnostycznych w programie lekowym dedykowanym leczeniu czerniaka niwolumabem w monoterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [67].

**Tabela 39. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem**

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Koszt roczny [PLN] <sup>1</sup>
Diagnostyka w programie lekowym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem	3 656,96 <sup>2</sup>	3 656,96

<sup>1</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

<sup>2</sup> Koszty badań diagnostycznych w programie lekowym dedykowanym leczeniu czerniaka niwolumabem lub pembrolizumabem [67]

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie koszty miesięczne badań diagnostycznych w programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka (niwolumab+ipilimumab, niwolumab w monoterapii, ipilimumab w monoterapii, dabrafenib+trametytib, wemurafenib+kobimetytib) zgodnie z *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [67]. W kalkulacjach przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

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

Nazwa substancji stosowanej w ramach leczenia	Parametr		
	Ryczałt roczny za diagnostykę w programach lekowych (punkty)	Koszt roczny za diagnostykę w programach lekowych <sup>1</sup>	Koszt miesięczny za diagnostykę w programach lekowych <sup>2</sup>
Niwolumab+ ipilimumab	3 656,96	3 656,96 PLN	304,75 PLN
Ipilimumab	1 337,00	1 337,00 PLN	111,42 PLN
Niwolumab (lub pembrolizumab)	3 656,96	3 656,96 PLN	304,75 PLN
Dabrafenib+trametynib	5 757,00	5 757,00 PLN	479,75 PLN
Wemurafenib+kobimetynib	4 337,00	4 337,00 PLN	361,42 PLN

<sup>1</sup> ryczałt roczny\*koszt 1 punktu (1,00 PLN),

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

[Redacted content]



### 3.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [64].

Tabela 42. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

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

<sup>1</sup> na podstawie Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia [64];

<sup>2</sup> nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [64], przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

### 3.4.7. Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby

Zgodnie z polskimi Wytocznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Rutkowski 2019 [51]), rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry obejmują:

- Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarne/in-transit (stopnie IIIA–IIID) lub obserwacja po stwierdzeniu przerzutu do węzła chłonnego wartowniczego bez uzupełniającej limfadenektomii:
  - Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku RTG klatki piersiowej,
  - Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) – opcjonalnie,
  - Badanie ultrasonograficzne splotu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatkowego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii,
  - USG jamy brzusznej i ewentualnie okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych,
  - Badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6–12 miesięcy i opcjonalnie w stopniu IIIC/IIID raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata).
- Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV):
  - Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych,
  - Aktywność LDH w surowicy.

Dla chorych w stopniu III częstotliwość wizyt kontrolnych wynosi co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku (po upływie 5 lat), natomiast dla pacjentów w stopniu IV (po leczeniu przerzutów odległych) program wizyt kontrolnych ustalany jest indywidualnie dla danego chorego [51].

W analizie przyjęto, że w ramach monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby są przeprowadzane:

- Porada ambulatoryjna, obejmująca badanie przedmiotowe i podmiotowe, RTG oraz USG (3-go typu) – co 3 miesiące,
- Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy – co 9 miesięcy,

- Badanie rezonansu magnetycznego mózgu – co 12 miesięcy.

Koszty jednostkowe badań ambulatoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych oraz Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) [68].

**Tabela 43. Koszt jednostkowy porady ambulatoryjnej**

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Nazwa świadczenia <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt <sup>2</sup>
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	125	125,00 PLN

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* [68];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

**Tabela 44. Koszt jednostkowy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego**

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Nazwa świadczenia <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt <sup>2</sup>
5.03.00.00000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564	564,00 PLN
5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605	605,00 PLN

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)* [68];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

**Tabela 45. Koszt miesięczny monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby**

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Częstotliwość wykonywania	Koszt/miesiąc [PLN]
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	125,00	1 / 3 miesiące	41,67
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00	1 / 9 miesięcy	62,67
MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00	1 / 12 miesięcy	50,42

Dodatkowo w ramach wariantu analizy wrażliwości obejmującego potencjalny wzrost kosztów monitorowania pacjentów leczonych terapią skojarzoną, uwzględniono badania wymienione w ramach kontroli „follow-up” pacjentów, u których leczenie niwolumabem zostało czasowo zawieszono [44], różnicując koszty monitorowania chorych nie otrzymujących leczenia pierwszej linii bez progresji choroby.

W wariantcie dodatkowym przyjęto, że w ramach monitorowania pacjentów otrzymujących wcześniej terapię skojarzoną, lecz pozostających bez leczenia aktywnego bez progresji choroby są przeprowadzane:

- Porada ambulatoryjna (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu) obejmująca: badanie przedmiotowe węzłów chłonnych regionalnych, dermatoskopię oraz kontrolę parametrów biochemicznych surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4:
  - co 3 miesiące przez pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia,
  - co 6 miesięcy w okresie kolejnych 3 lat zawieszenia terapii
- Badania obrazowe tomografia komputerowa, badanie rezonansu magnetycznego:
  - co 4,5 miesiąca przez pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia,

- co 6 miesięcy w okresie kolejnych 3 lat zawieszenia terapii
- Scyntygrafia kości – raz w roku.

Koszt całkowity monitorowania oszacowano jako średnią z kosztów dla okresów: pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia oraz kolejnych 3 lat zawieszenia terapii.

Obliczony dodatkowy koszt (290,89 PLN/miesiąc) ma charakter maksymalny, gdyż w praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci będą diagnozowani jednocześnie z wykorzystaniem tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i scyntygrafii.

W kalkulacjach koszt jednostkowy scyntygrafii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) [68].

**Tabela 46. Koszt jednostkowy scyntygrafii**

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Nazwa świadczenia <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt <sup>2</sup>
5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388	388,00 PLN

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)* [68];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

### 3.4.8. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu. Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów (stopień III lub IV choroby) założono, że leczenie takich zdarzeń związane jest z hospitalizacją pacjentów. W tabeli poniżej zestawiono koszty takich hospitalizacji rozliczane w ramach grup JGP. Przyjęto, że zdarzenia związane z podaniem leków takie jak gorączka, wymioty, nudności, zmęczenie, biegunka czy ból stawów, a także zaparcia i duszności rozliczane są w ramach grupy JGP dedykowanej leczeniu czerniaka tj. *Duże guzy skóry*.

**Tabela 47. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt [PLN] <sup>2</sup>	Zdarzenie niepożądane
J47	5.51.01.0009047	Duże guzy skóry	3 454	3 454	Zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, gorączka, ból stawów, zaparcia, duszności, rak płaskonabłonkowy skóry
J39	5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	1 949	1 949	Świąd
J49	5.51.01.0009049	Łagodne choroby dermatologiczne	1 594	1 594	Wysypka
K27	5.51.01.0010027	Zaburzenia odżywienia	2 952	2 952	Oslabienie apetytu
G17	5.51.01.0007017	Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni	5 787	5 787	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT), podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
F58E	5.51.01.0006105	Choroby zapalne jelit > 65 r.ż	6 127	6 127	Zapalenie jelita grubego
F58F	5.51.01.0006106	Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	4 724	4 724	

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt [PLN] <sup>2</sup>	Zdarzenie niepożądane
G38	5.51.01.0007038	Przewlekłe choroby trzustki	3 247	3 247	Podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom amylazy
K16	5.51.01.0010016	Choroby przysadki	2 421	2 421	Zapalenie przysadki
B98A	5.51.01.0002099	Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	2 339	2 339	Światłowstręt
B84	5.51.01.0002084	Małe zabiegi witreoretinalne *	724	724	Oderwanie siatkówki
E61	5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	2 065	2 065	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni	3 838	3 838	Anemia, neutropenia
G17	5.51.01.0007017	Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni	5 787	5 787	Zapalenie wątroby

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu grup* [64];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych wykorzystano również wyniki badania Larkin 2019 [30], wskazujące na czas potrzebny do ich ustąpienia (*median time to resolution*):

**Tabela 48. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii**

Grupa zdarzeń niepożądanych	<i>Median time to resolution</i>			Zdarzenia niepożądane
	Niwolumab +ipilimumab [tygodnie]	Niwolumab [tygodnie]	Średnia wartość [dni]	
<i>Skin</i>	3.3	5.1	29,4	Świąd, wysypka
<i>Gastrointestinal</i>	3.2	6.0	32,2	Biegunka, nudności, wymioty, osłabienie apetytu, zapalenie jelita grubego
<i>Hepatic</i>	4.0	4.3	29,1	Podwyższony poziom ALAT, podwyższony poziom AspAT
<i>Endocrine</i>	11.6	Nie osiągnięto	81,2	Podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom amylazy zapalenie przysadki

W analizie przyjęto średnią z wartości *median time to resolution* raportowanych dla ramion niwolumab+ipilimumab oraz niwolumab w monoterapii. W przypadku, gdy tak oszacowany czas potrzebny do ustąpienia zdarzeń niepożądanych przekraczał liczbę dni pobytu finansowaną grupą JGP, w kalkulacji całkowitego kosztu leczenia danego zdarzenia uwzględniono wartości punktowe osobodnia ponad ryczałt finansowany w ramach grupy (przy zachowaniu zasady, że pierwszy i ostatni dzień hospitalizacji są liczone łącznie jako jeden dzień).

Koszty całkowite związane z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaprezentowano poniżej:

**Tabela 49. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt całkowity [PLN]	Liczba dni ponad ryczałt finansowany w ramach grupy
Zmęczenie	3 454,00	-
Biegunka	3 821,40	2,2

Zdarzenie niepożądane	Koszt całkowity [PLN]	Liczba dni ponad ryczałt finansowany w ramach grupy
Nudności	3 821,40	2,2
Wymioty	3 821,40	2,2
Gorączka	3 454,00	Brak danych
Rak płaskonabłonkowy skóry	3 454,00	Brak danych
Ból stawów	3 454,00	Brak danych
Zaparcia	3 454,00	Brak danych
Duszności	3 454,00	Brak danych
Świąd	4 403,40	10,4
Wysypka	1 874,80	2,4
Osłabienie apetytu	5 595,20	11,2
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	5 787,00	0,0
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	5 787,00	0,0
Zapalenie jelita grubego	5 954,60*	2,2
Podwyższony poziom lipazy	17 926,20	62,2
Podwyższony poziom amylazy	17 926,20	62,2
Zapalenie przysadki	2 421,00	Nie dotyczy
Światłowstręt	2 339,00	Brak danych
Oderwanie siatkówki	724,00	Brak danych
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	2 065,00	Brak danych
Anemia	3 838,00	Brak danych
Neutropenia	3 838,00	Brak danych
Zapalenie wątroby	5 787,00	Brak danych

\* średnia z kosztów grup JGP F58E i F58F + średnia z kosztu osobodni ponad ryczałt finansowany tymi grupami

Dodatkowo, w celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto dwukrotny wzrost kosztów związanych z leczeniem takich zdarzeń.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że koszt związany z leczeniem zdarzeń niepożądanych występujących w związku z terapiami I linii, jest naliczany jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu, co jest może powodować nieznaczne przeszacowanie wydatków płatnika publicznego, gdyż u określonego (niewielkiego) odsetka pacjentów zdarzenia takie wystąpiły w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a zatem koszty z nimi związane powinny zostać zredukowane, zgodnie z przyjętą w analizie wielkością stopy dyskontowej dla kosztów. Analogicznie, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związany z terapiami otrzymywanymi po progresji choroby naliczany jest jednorazowo, w cyklu, w którym ma miejsce rozpoczęcie leczenia II linią terapii.

### 3.5. Zużycie zasobów

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

- dawkowanie terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab, oraz monoterapii nivolumabem i ipilimumabem: na podstawie programów lekowych i Charakterystyk produktów leczniczych [8,9,43,44] oraz w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania CA209-067 [30]);
- dawkowanie pembrolizumabu, dabrafenibu, trametynibu, wemurafenibu i kobimetynibu: na podstawie programów lekowych [61,62,63] i Charakterystyk produktów leczniczych [4,5,3, 6,7];
- dawkowanie dakarbazyny: na podstawie badań klinicznych [46,34,10] oraz w oparciu o średnią powierzchnię ciała przyjętą w analizie [36].

Tabela 50 (str. 56) przedstawia kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia.

Zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych Opdivo® [8] i Keytruda [3] dopuszczone są dwa sposoby dawkowania substancji czynnych:

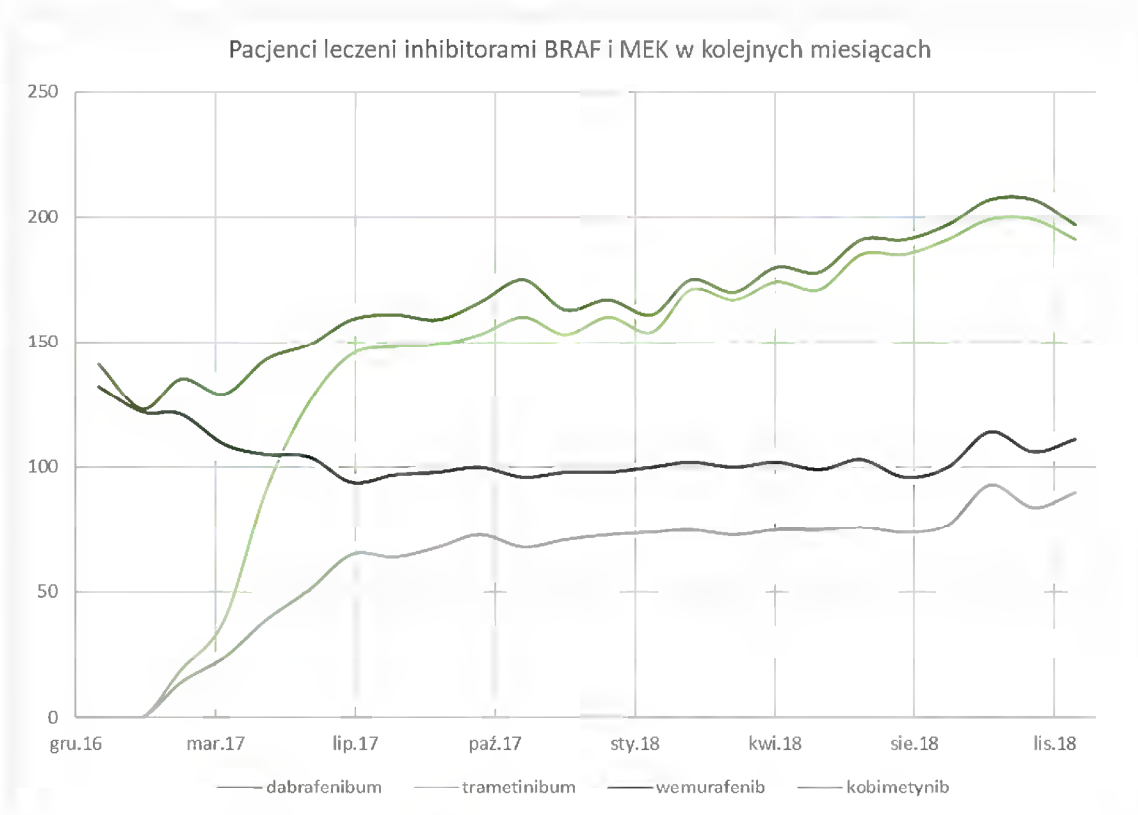
- Nivolumab (a także nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem po zakończeniu fazy indukcji leczenia):
  - 240 mg co 2 tygodnie,
  - 480 mg co 4 tygodnie.
- Pembrolizumab:
  - 200 mg co 3 tygodnie,
  - 400 mg co 6 tygodni.

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego, wykorzystanego w celu kalkulacji wyników analizy wpływu na budżet, częstotliwość podań ww. leków nie wpływa na koszt substancji czynnych (liczony jest średni koszt/ miesiąc), natomiast różnicuje koszt podania leków. W podstawowym wariantcie obliczeń przyjęto, że połowa pacjentów leczonych nivolumabem będzie otrzymywać wlew dożylny co 2 tygodnie, a druga połowa co 4 tygodnie. Analogiczne założenie występuje dla pembrolizumabu (50% pacjentów podanie leku co 3 tygodnie, 50% co 6 tygodni).

W celu kalkulacji kosztów terapii skojarzonych wemurafenib+kobimetynib oraz dabrafenib+trametynib uwzględniono statystyki NFZ [39] wskazujące, że nie wszyscy pacjenci otrzymują jednocześnie dwie substancje czynne (co może wynikać na przykład z przeciwwskazań do stosowania danego leku, wystąpienia zdarzeń niepożądanych itp.). Dane udostępnione przez płatnika publicznego wskazują na osiągnięcie i utrzymywanie się względnie stałej proporcji w liczbie pacjentów otrzymujących inhibitor BRAF i inhibitor MEK dla obu skojarzeń dostępnych w ramach programów lekowych:

**Wykres 14.**

**Liczba pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i MEK**



Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę pacjentów leczonych w programach lekowych B.48 oraz B.72 raportowaną w statystykach NFZ dla roku 2018 [39] (wemurafenib 210, kobimetynib 181, dabrafenib 388, trametinib 381), w analizie przyjęto, że 86,2% pacjentów leczonych wemurafenibem otrzyma kobimetynib oraz 98,2% pacjentów leczonych dabrafenibem otrzyma trametinib.

Tabela 50. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS)

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa <sup>1</sup>	Długość cyklu <sup>2</sup>	Kwota refundacji / mg <sup>3</sup>	Dawka podana jednorazowo (mg) <sup>4</sup>	Kwota refundacji dawki jednorazowej <sup>5</sup>	Liczba podań w miesiącu <sup>6</sup>	Miesięczna kwota refundacji <sup>7</sup>	Jednostkowy koszt podania <sup>8</sup>	Miesięczny koszt podania <sup>9</sup>	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania <sup>10</sup>
<b>Niwolumab + ipilimumab</b>										
Niwolumab indukcyjnie	1 mg/kg / cykl	3 tygodnie	67,08 zł	82,44 mg	5 530,32 zł	1,44 podań	Leczenie indukcyjne: <b>703,04 zł</b>	Leczenie indukcyjne: <b>703,04 zł</b>		
Niwolumab podtrzymujące	240 mg / cykl	2 tygodnie	67,08 zł	240,00 mg	16 099,92 zł	2,17 podań	Leczenie podtrzymujące: <b>116 489,81 zł</b>	Leczenie podtrzymujące: <b>790,92 zł</b>		<b>304,75 zł</b>
Ipilimumab	3 mg/kg / cykl	4 tygodnie	67,08 zł	480,00 mg	32 199,84 zł	1,09 podań	Leczenie podtrzymujące: <b>34 883,16 zł</b>	[50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]		
<b>Niwolumab</b>										
Niwolumab	240 mg / cykl	2 tygodnie	67,08 zł	240,00 mg	16 099,92 zł	2,17 podań (52 tygodnie / 12 miesięcy)	<b>34 883,16 zł</b>	486,72 zł	<b>790,92 zł</b>	<b>304,75 zł</b>
Niwolumab	480 mg / cykl	4 tygodnie	67,08 zł	480,00 mg	32 199,84 zł	1,09 podań (52 tygodnie / 12 miesięcy)	[50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]	486,72 zł	[50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]	<b>304,75 zł</b>
<b>Ipilimumab</b>										
Ipilimumab	3 mg/kg / cykl	3 tygodnie (4 podania w odstępie co 3 tygodnie)	303,72 zł	247,32 mg	75 116,47 zł	1,44 podań (52 tygodnie / 12 miesięcy)	<b>108 501,56 zł</b>	486,72 zł	<b>703,04 zł</b>	<b>111,42 zł</b>
<b>Pembrolizumab</b>										
Pembrolizumab	200 mg / cykl	3 tygodnie	169,09 zł	200 mg	33 799,04 zł	1,44 podań	<b>48 820,84 zł</b>	486,72 zł	<b>527,28 zł</b>	<b>304,75 zł</b>



Schemat leczenia	Dawka jednostkowa <sup>1</sup>	Długość cyklu <sup>2</sup>	Kwota refundacji / mg <sup>3</sup>	Dawka podana jednorazowo (mg) <sup>4</sup>	Kwota refundacji dawki jednorazowej <sup>5</sup>	Liczba podań w miesiącu <sup>6</sup>	Miesięczna kwota refundacji <sup>7</sup>	Jednostkowy koszt podania <sup>8</sup>	Miesięczny koszt podań <sup>9</sup>	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania <sup>10</sup>
						(52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/dnie/cykl)	50% pacjentów co 3 tyg. + 50% pacjentów co 6 tyg.]		50% pacjentów co 3 tyg. + 50% pacjentów co 6 tyg.]	
						0,72 podań				
	400 mg/cykl	6 tygodni	169,00 zł	400 mg	67 598,08 zł	(52 tygodnie /12 miesięcy) / (6 tygodnie/cykl)				

#### Wemurafenib+kobimetynib

Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,5283 zł	1 920 mg	1 014,28 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	18,3214	60 mg	1 099,28 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w miesiącu*21/28	52 465,35 zł	108,16 zł	117,17 zł	361,42 zł

#### Dabrafenib+trametynib

Dabrafenib	300 mg / dzień	-	3,5012	300 mg	1 050,36 zł	codziennie				
Trametynib	2 mg / dzień	-	436,5900	2 mg	873,18 zł	codziennie	58 028,38 zł	108,16 zł	117,17 zł	479,75 zł

#### Chemioterapia (dakarbazyjna)

Dakarbazyjna	1 000 mg/m <sup>2</sup> /cykl	3 tygodnie	0,1588 zł	1 833 mg	291,01 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/dnie/cykl)	420,34 zł	389,92 zł	563,22 zł	270,40 zł
--------------	-------------------------------	------------	-----------	----------	-----------	--	-----------	-----------	-----------	-----------

<sup>1</sup> niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyjna: na podstawie badań klinicznych;  
<sup>2</sup> niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyjna: na podstawie badań klinicznych;  
<sup>3</sup> na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 35, str.45; rozdział 6.5, str.104);  
<sup>4</sup> niwolumab, ipilimumab: iloczyn masy ciała (zobacz rozdział 3.8, str.62.) oraz dawki jednostkowej: niwolumab, pembrolizumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: dawka dzienna, dakarbazyjna: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;



Schemat leczenia	Dawka jednostkowa <sup>1</sup>	Długość cyklu <sup>2</sup>	Kwota refundacji / mg <sup>3</sup>	Dawka podana jednorazowo (mg) <sup>4</sup>	Kwota refundacji dawki jednorazowej <sup>5</sup>	Liczba podań w miesiącu <sup>6</sup>	Miesięczna kwota refundacji <sup>7</sup>	Jednostkowy koszt podania <sup>8</sup>	Miesięczny koszt podań <sup>9</sup>	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania <sup>10</sup>
<b>Pembrolizumab</b>										
	200 mg/cykl	3 tygodnie	69,32 zł	200 mg	13 863,52 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/dnie/cykl)	20 025,09 zł	486,72 zł	527,28 zł	304,75 zł
Pembrolizumab							[50% pacjentów co 3 tyg. + 50% pacjentów co 6 tyg.]		[50% pacjentów co 3 tyg. + 50% pacjentów co 6 tyg.]	
	400 mg/cykl	6 tygodni	69,32 zł	400 mg	27 727,05 zł	0,72 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (6 tygodnie/dnie/cykl)				
<b>Wemurafenib+kobimetynib</b>										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,2574 zł	1 920 mg	494,14 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	10,6170	60 mg	637,02 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w miesiącu*21/28	27 555,35 zł	108,16 zł	117,17 zł	361,42 zł
<b>Dabrafenib+trametynib</b>										
Dabrafenib	300 mg / dzień	-	2,6601	300 mg	798,04 zł	codziennie				
Trametynib	2 mg / dzień	-	84,7429	2 mg	169,49 zł	codziennie	29 336,01 zł	108,16 zł	117,17 zł	479,75 zł
<b>Dakarbazyne</b>										

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa <sup>1</sup>	Długość cyklu <sup>2</sup>	Kwota refundacji / mg <sup>3</sup>	Dawka podana jednorazowo (mg) <sup>4</sup>	Kwota refundacji dawki jednorazowej <sup>5</sup>	Liczba podań w miesiącu <sup>6</sup>	Miesięczna kwota refundacji <sup>7</sup>	Jednostkowy koszt podania <sup>8</sup>	Miesięczny koszt podań <sup>9</sup>	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania <sup>10</sup>
Dakarbazyna	1 000 mg/m <sup>2</sup> /cykl	3 tygodnie	0,1561 zł	1 833 mg	286,07 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	413,22 zł	389,92 zł	563,22 zł	270,40 zł

<sup>1</sup> niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna: na podstawie badań klinicznych;

<sup>2</sup> niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie programów lekowych i charakterystyk prod. leczniczych; dakarbazyna: na podstawie badań klinicznych;

<sup>3</sup> na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 35, str.45; rozdział 6.5, str.104);

<sup>4</sup> niwolumab, ipilimumab: iloczyn masy ciała (zobacz rozdział 3.8, str.62.) oraz dawki jednostkowej; wemurafenib, dabrafenib, pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

<sup>5</sup> iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

<sup>6</sup> liczba podań przypadająca na miesiąc;

<sup>7</sup> iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

<sup>8</sup> niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylnie w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 3.4.3, str.45);

pembrolizumab: (podanie dożylnie w ciągu 30 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 3.4.3, str.45);

wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: (podanie doustne) przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (przyjęto, że dawki zapewnijające 28-dniową terapię wydawane są pacjentowi co 28 dni; (zobacz rozdział 3.4.3, str.45);

dakarbazyna: (podanie dożylnie) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 3.4.3, str.45);

<sup>9</sup> iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania;

<sup>10</sup> niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, pembrolizumab: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 3.4.5, str.46); dakarbazyna: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 3.4.6, str.49).

### 3.6. Prawdopodobieństwa progresji i przeżycia

W modelu wykorzystanym w analizie wpływu na budżet czas trwania terapii 1. linii uzależniony jest od momentu zaprzestania leczenia (zgodnie z zapisami programów lekowych, kryteria wyłączenia obejmują między innymi: progresję choroby oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią [43]) lub zgonu u pacjenta. Wartości te w arkuszu kalkulacyjnym wyznaczone są w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz czasu do zaprzestania terapii (ToT, ang. *time to IO protocol therapy cessation*) i przeżycia wolnego do progresji (PFS, ang. *progression free survival*). W tabeli poniżej przedstawiono źródła danych jakie zostały wykorzystane w celu oszacowania krzywych przeżycia dla poszczególnych opcji terapeutycznych 1. linii uwzględnionych w analizie.

**Tabela 52. Parametryczne krzywe przeżycia wyznaczające prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu**

Terapia 1. linii	Krzywa przeżycia	Wartości parametrów	Źródło danych
Przeżycie całkowite			
Niwolumab + ipilimumab			Analiza ekonomiczna [34]
Niwolumab			Analiza ekonomiczna [34]
Pembrolizumab			Schachter 2017 [53] (oszacowania przeprowadzone w ramach bieżącej analizy; patrz rozdział 6.4)
Przeżycie wolne od progresji			
Niwolumab + ipilimumab			Analiza ekonomiczna [34]
Niwolumab			Analiza ekonomiczna [34]
Pembrolizumab			Schachter 2017 [53] (oszacowania przeprowadzone w ramach bieżącej analizy; patrz rozdział 6.4)
Czas do zaprzestania leczenia			
Niwolumab + ipilimumab			Analiza ekonomiczna [34]
Niwolumab			Analiza ekonomiczna [34]
Pembrolizumab	Przyjęto jak dla niwolumabu (aby nie zawyżyć liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem w przypadku oszacowań wyłącznie na podstawie krzywej PFS)		

### 3.7. Długość leczenia w 2. linii

Stan *Progresja/kolejna linia leczenia* odpowiada przebiegowi choroby po progresji lub zmianie leczenia mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia. W stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie kolejnej linii, co w modelu nie zostało zaznaczone odrębnym stanem modelu. Dlatego też, aby oszacować czas trwania terapii 2. linii wykorzystano dane z randomizowanych prób klinicznych takie jak raportowane punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji, czas do progresji, gdyż zgodnie z zapisami programów lekowych, jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest progresja choroby [43] (pacjent otrzymuje dany produkt leczniczy dopóki nie wystąpi progresja).

Nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych raportujących przeżycie wolne od progresji oraz czas do progresji dla terapii skojarzonych dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetytib stosowanych w drugiej linii leczenia (dodatkowo przeszukano bazę PubMed pod kątem następującej strategii: *(dabrafenib or vemurafenib or trametinib or cobimetinib) and (refractory OR relapsed OR recurrent OR second line) and melanoma and (progression free survival or PFS)*). Biorąc pod uwagę brak danych, w analizie przyjęto czas trwania terapii skojarzonych dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetytib stosowanych po progresji choroby na podstawie dowodów naukowych dla pierwszej linii leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono średni czas terapii 2. linii wraz z przyjętymi źródłami danych.

Tabela 53. Długość leczenia w 2. linii

Terapia 2. linii	Źródło danych	Punkt końcowy	Czas [tygodnie]
Ipilimumab	Program lekowy, zgodnie z ChPL [9]	-	12,0 (4 cykle po 3 tygodnie) <sup>1</sup>
Wemurafenib+kobimetytib	Ascierto 2016 [2]	Mediana czasu trwania leczenia	39,9 (9,2 mieś.)
Dabrafenib+trametytib	Long 2017 [31]	Mediana czasu leczenia	51,1 (11,8 mieś.)
Chemioterapia (dakarbazyne)	CheckMate 037 [57]	Mediana PFS	18,2 (4,2 mieś.)

<sup>1</sup> mediana PFS w badaniu Hodi 2010 [21] wynosi 2,86 miesiąca, a zatem jest to wartość wyższa niż czas do otrzymania ostatniej dawki od rozpoczęcia terapii ipilimumabem określony w zapisach programu lekowego (10 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki), jednakże nie wszyscy pacjenci otrzymają 4 dawki ipilimumabu; zgodnie z wynikami badania Zimmer 2017 [69] 53% pacjentów otrzymujących ipilimumab w drugiej linii otrzymało wszystkie cztery dawki leku. Uwzględniając powyższe, w analizie zastosowano współczynnik korygujący całkowity koszt leczenia ipilimumabem po progresji choroby, wynoszący 0,765 (obliczono jako średnią z wariantu minimalnego i maksymalnego zgodnie z danymi z badania Zimmer 2017 [69]):

- 53% pacjentów: 4 dawki + pozostałe 47% pacjentów 1 dawka;
- 53% pacjentów: 4 dawki + pozostałe 47% pacjentów 3 dawki.

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

### 3.8. Pozostałe parametry modelu

Pozostałe parametry modelu (średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia masa i powierzchnia ciała chorych, odsetek kobiet/mężczyzn, śmiertelność w populacji ogólnej) zostały przyjęte bez zmian w stosunku do analizy koszty-użyteczność i ich opis znajduje się w dokumencie przygotowanym dla analizy ekonomicznej [34].

### 3.9. Aktualne roczne koszty leczenia chorych na czerniaka

Tabela 54 przedstawia roczne koszty (z perspektywy płatnika publicznego) substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych na czerniaka w Polsce w ramach obecnie dostępnych programów lekowych, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia [39] za rok 2018. Na dzień ukończenia analizy nie opublikowano jeszcze danych dla roku 2019.

**Tabela 54. Roczne wydatki NFZ na substancje czynne stosowane w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych w Polsce (2018 rok)**

Program lekowy	Substancja czynna	Wydatki płatnika publicznego [PLN]
	łącznie	123 260 243,60
LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH	Niwolumab	58 556 102,43
	Pembrolizumab (5.08.09.0000112)	34 509 610,75
	Ipilimumab	17 178 446,97
	Pembrolizumab (5.08.09.0000148)	13 016 083,44
	łącznie	69 718 841,00
LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM	Dabrafenib	57 881 298,21
	Trametynib	11 837 542,80
	łącznie	32 572 677,99
LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY	Wemurafenib	18 334 604,56
	Kobimetynib	14 238 073,43
	łącznie	32 572 677,99
<b>RAZEM</b>		<b>225 551 762,59</b>

W kolejnej tabeli przedstawiono całkowite wydatki płatnika publicznego na podstawie komunikatów DGL NFZ za okres 01-11.2019 [37] dla następujących substancji czynnych: niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, dabrafenib, trametynib, wemurafenib, kobimetynib, bez wyróżnienia wskazań refundacyjnych.

**Tabela 55. Całkowite wydatki płatnika publicznego bez podziału na wskazania refundacyjne (01-11.2019)**

Substancja czynna	Wydatki płatnika publicznego [PLN]
Niwolumab <sup>1</sup>	154 493 540,20
Pembrolizumab <sup>2</sup>	100 175 148,29
Ipilimumab*	17 341 328,85
Dabrafenib*	58 296 790,78
Trametynib*	12 519 717,38
Wemurafenib*	14 226 431,53
Kobimetynib*	10 712 552,81

<sup>1</sup> finansowany w programach lekowych B.59., B.6., B.10., B.100., B.52.

<sup>2</sup> finansowany w programach lekowych B.59., B.6.

\* finansowane wyłącznie w programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka

### **3.10. Zestawienie parametrów wyjściowych do modelu**

Zestawienie wszystkich parametrów wyjściowych do modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej [34].



### 3.11. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 3.11.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów rozpoczynających leczenie 1. linii

Poniższa tabela przedstawia liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami immunoonkologicznymi z podziałem na status mutacji BRAF oraz scenariusz istniejący i nowy w kolejnych miesiącach.

Na wielkość całkowitej liczby pacjentów otrzymujących terapię w kolejnych latach horyzontu czasowego bezpośredni wpływ mają także pacjenci, którzy ze względu na dobre efekty leczenia kontynuują leczenie w kolejnych latach (zgodnie z zapisami programu lekowego substancje są podawane pacjentom dopóki nie wystąpi progresja choroby lub określona w kryteriach wyłączenia toksyczność). W modelu odsetek pacjentów pozostających na leczeniu w kolejnych cyklach kalkulowany jest w oparciu o krzywe czasu do zaprzestania terapii oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

**Tabela 56. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami immunoonkologicznymi w kolejnych miesiącach**

Rok	Miesiąc	Populacja z obecnością mutacji w genie BRAF				Populacja bez obecności mutacji w genie BRAF				Populacja całkowita			
		scenariusz istniejący		scenariusz nowy		scenariusz istniejący		scenariusz nowy		scenariusz istniejący		scenariusz nowy	
		NIVO	PEMBRO	NIVO+IPI	PEMBRO	NIVO	PEMBRO	NIVO+IPI	PEMBRO	NIVO	PEMBRO	NIVO+IPI	PEMBRO
2020	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2021	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rok	Miesiąc	Populacja z obecnością mutacji w genie BRAF				Populacja bez obecności mutacji w genie BRAF				Populacja całkowita			
		scenariusz istniejący		scenariusz nowy		scenariusz istniejący		scenariusz nowy		scenariusz istniejący		scenariusz nowy	
		NIVO	PEMBRO	NIVO+IPI	PEMBRO	NIVO	PEMBRO	NIVO+IPI	PEMBRO	NIVO	PEMBRO	NIVO+IPI	PEMBRO
2022	10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

### 3.11.2. Analiza podstawowa

[REDACTED]

W wariantcie bez uwzględnienia Instrumentu dzielenia ryzyka łączne roczne koszty w scenariuszu istniejącym (Tabela 57, str. 69) oszacowano na 156,6 mln zł w 1. roku, 312,1 mln zł w 2. roku, 413,6 mln zł w 3. roku horyzontu czasowego analizy. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 106,5 mln zł do 321,3 mln zł). Łączne roczne koszty w scenariuszu nowym (Tabela 57, str. 69) oszacowano na 166,5 mln zł w 1. roku, 330,5 mln zł w 2. roku, 422,6 mln zł w 3. roku. Największą część kosztu stanowiły koszty leków w ramach 1. linii leczenia (w zależności od roku horyzontu: od 117,1 mln zł do 347,8 mln zł).

[REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą około 9,9 mln zł w 1. roku, 18,4 mln zł w 2. roku oraz 9,0 mln zł w 3. roku.

[REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie bez RSS wydatki na refundację terapii skojarzonej wyniosą 21,3 mln zł w 1. roku trwania projektowego programu lekowego, 82,2 mln zł w 2. roku oraz 140,5 mln zł w 3. roku trwania programu. (zobacz Tabela 64, str. 77.)

		[REDACTED]			
Kategoria: [REDACTED]		2020	2021	2022	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty roczne - PKWiU		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]			
Kategoria: [REDACTED]		2020	2021	2022	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty roczne - PKWiU		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





**Tabela 59. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa**

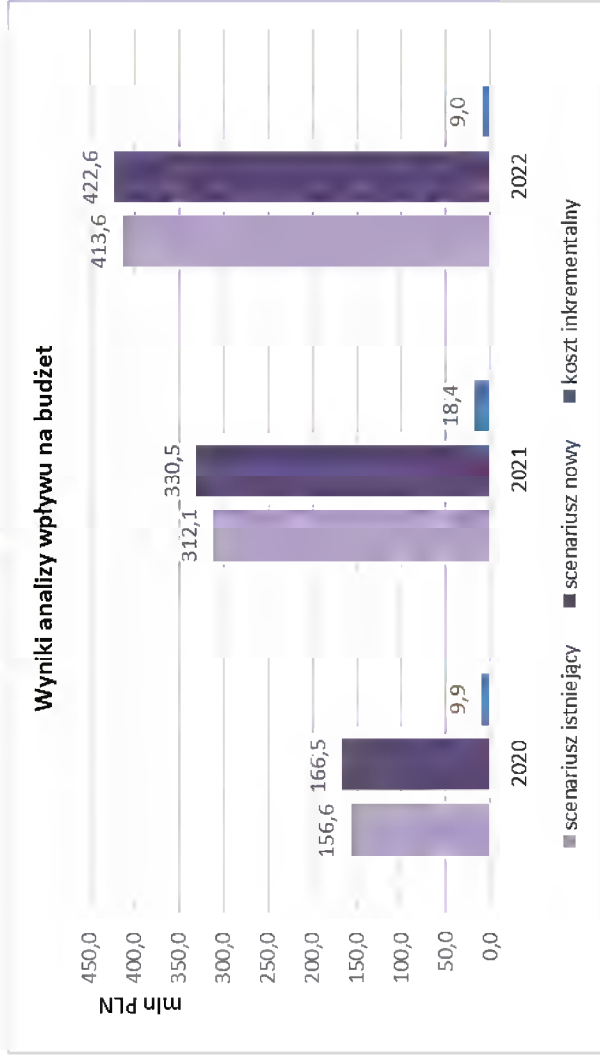
Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [PLN]			Scenariusz nowy [PLN]		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Leki w 1. linii	106 548 514	232 618 822	321 303 931	117 099 043	260 225 842	347 751 381
Leczenie 2. linii (całość kosztów)	46 873 585	73 091 499	83 646 336	45 998 918	63 100 200	65 202 029
Podanie leków (1. linia)	1 771 586	3 879 297	5 349 561	1 769 416	3 848 727	5 248 477
Działanie niepożądane (1. linia)	634 997	719 396	748 492	871 590	1 502 004	1 864 011
Diagnostyka, monitorowania (1. linia)	795 999	1 767 002	2 515 314	797 488	1 774 359	2 527 439
<b>Koszty roczne całkowite</b>	<b>156 624 682</b>	<b>312 076 017</b>	<b>413 563 634</b>	<b>166 536 455</b>	<b>330 451 132</b>	<b>422 593 337</b>

**Tabela 60. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa**

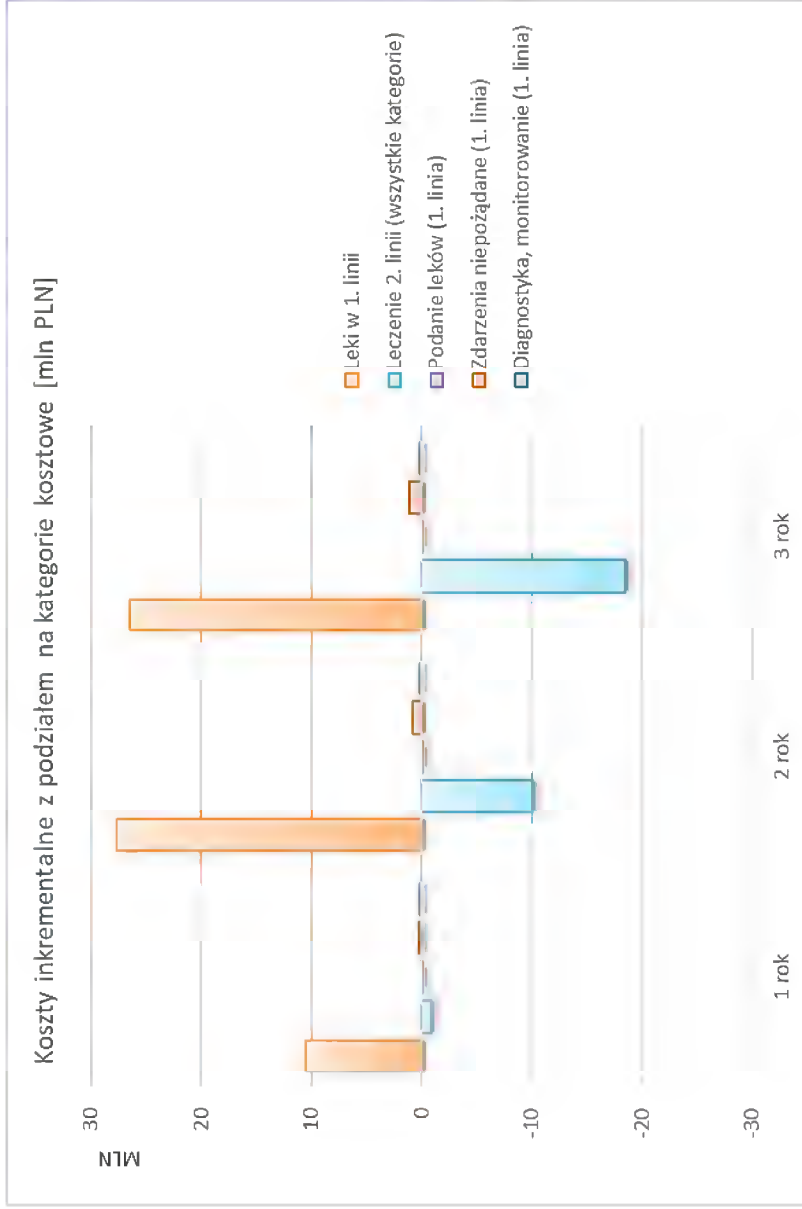
Kategoria kosztów	Koszt inkrementalny [PLN]		
	2020	2021	2022
Leki w 1. linii	10 550 528	27 607 019	26 447 450
Leczenie 2. linii (całość kosztów)	-874 668	-9 991 299	-18 444 307
Podanie leków (1. linia)	-2 171	-30 570	-101 084
Działanie niepożądane (1. linia)	236 593	782 608	1 115 519
Diagnostyka, monitorowania (1. linia)	1 489	7 357	12 125
<b>Koszty roczne całkowite</b>	<b>9 911 773</b>	<b>18 375 115</b>	<b>9 029 703</b>



Wykres 17. Koszty całkowite i inkrementalne w wariantach bez RSS; analiza podstawowa



**Wykres 18. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS**



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

**Tabela 61. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym; analiza podstawowa**

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Łączna roczna liczba miesięcy PFS	2 610	5 883	8 615	2 641	6 094	9 119
Łączna roczna liczba miesięcy życia	3 538	8 982	13 481	3 538	8 993	13 572
Liczba pacjento-lat życia w PFS	217,5	490,2	717,9	220,1	507,8	759,9
Liczba pacjento-lat życia	294,8	748,5	1 123,4	294,8	749,4	1 131,0

Inkrementalna liczba pacjento-lat życia<sup>1</sup> wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 0 pacjento-lat w pierwszym roku, 0,9 pacjento-lata w roku drugim oraz 7,6 pacjento-lat w roku trzecim. Większa liczba pacjento-lat życia wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego przy zastosowaniu terapii skojarzonej, obserwowanego dopiero w dłuższym horyzoncie czasowym (stąd dla pierwszego roku uzyskano niedużą różnicę inkrementalną).

Inkrementalna liczba pacjento-lat życia bez progresji wyniesie w kolejnych latach horyzontu: 2,6 pacjento-lata, 17,6 pacjento-lat oraz 42,0 pacjento-lat. Większa liczba pacjento-lat życia bez progresji wynika z wydłużenia czasu do progresji przy zastosowaniu terapii skojarzonej.

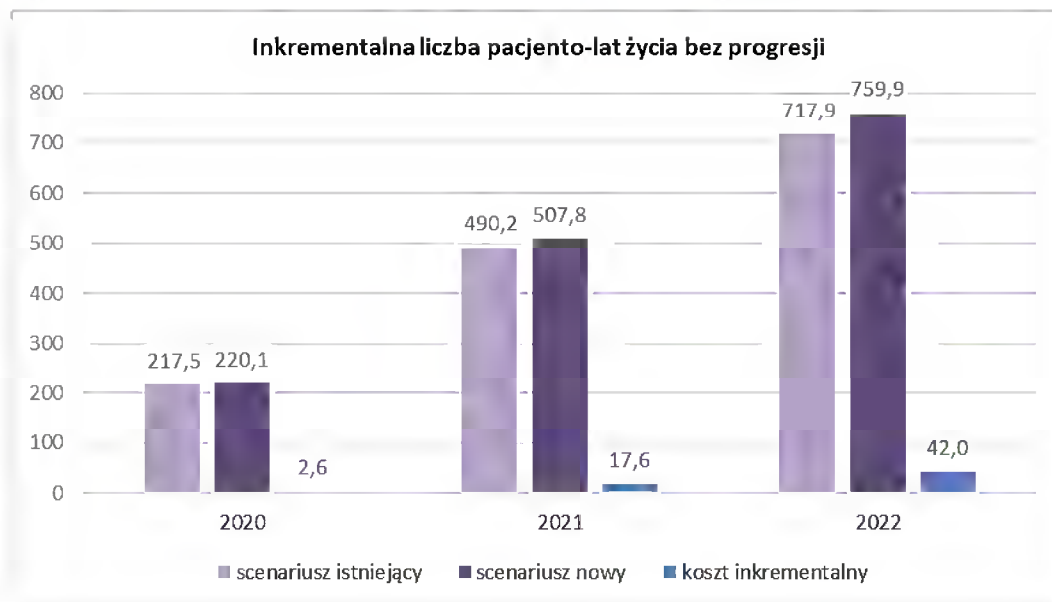
**Tabela 62. Inkrementalne wyniki zdrowotne; analiza podstawowa**

Kategoria kosztów	Efekt inkrementalny		
	2020	2021	2022
Łączna roczna liczba miesięcy PFS	31	211	504
Łączna roczna liczba miesięcy życia	0	11	91
Liczba pacjento-lat życia w PFS	2,6	17,6	42,0
Liczba pacjento-lat życia	0,0	0,9	7,6

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

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

Wykres 19. Inkrementalne pacjento-lata życia bez progresji; analiza podstawowa



Część pacjentów, którzy rozpoczynają terapię przerywa leczenie ze względu na wystąpienie progresji choroby, działań niepożądanych, zgonu lub innych zdarzeń określonych w kryteriach wyłączenia z programu lekowego. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którzy kontynuują leczenie po 12 miesiącach od jego rozpoczęcia (II rok) oraz po 24 miesiącach (III rok).

Tabela 63. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie (stan na początek danego roku)

Terapia	I rok	II rok	III rok
Leczenie skojarzone niwolumab + ipilimumab	100%	31,8%	19,4%
Niwolumab	100%	41,0%	26,4%
Pembrolizumab	100%	38,8%	26,4%

### 3.11.3. Koszt refundacji niwolumabu i ipilimumabu

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

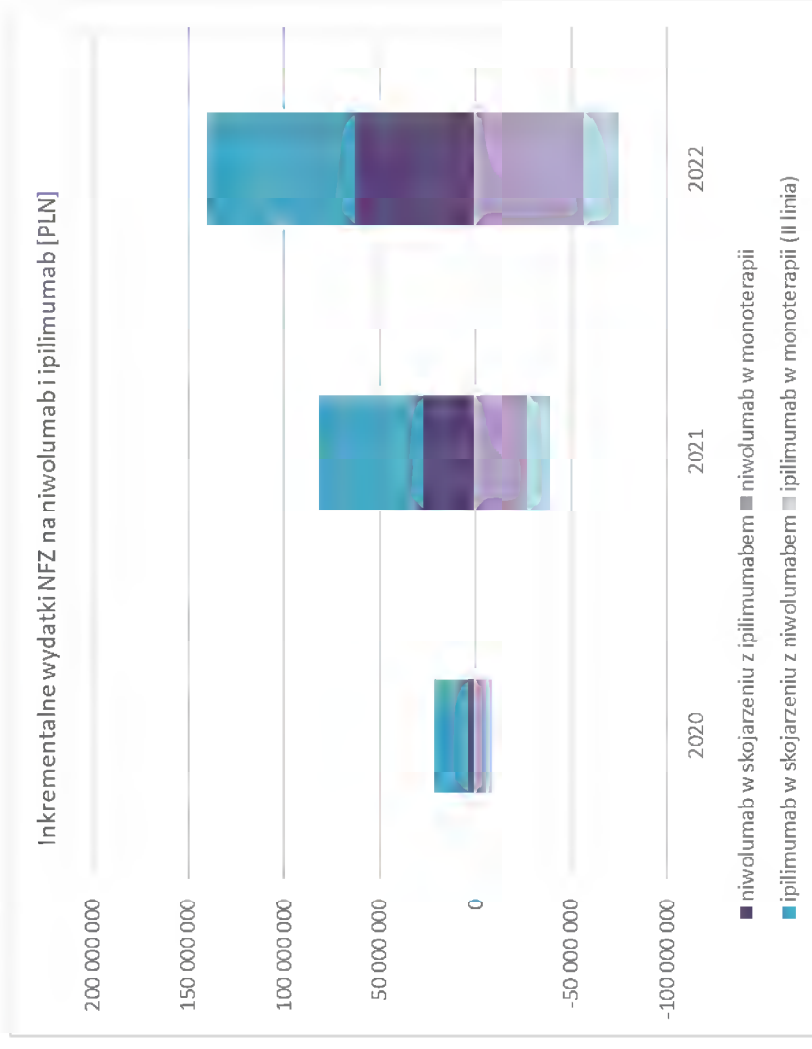
Kategoria kosztów	2020		2021		2022		2023		



**Tabela 65. Wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych (analiza podstawowa): wariant bez RSS**

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne		
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	52 288 764	115 129 385	158 288 941	62 885 065	4 120 508	27 068 430	62 885 065
Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem	26 189 904	36 284 654	40 821 901	77 575 215	17 175 156	55 151 261	77 575 215
Niwolumab w monoterapii	52 288 764	115 129 385	158 288 941	101 969 572	-5 235 576	-26 931 573	-56 319 369
Ipilimumab w monoterapii (II linia)	26 189 904	36 284 654	40 821 901	22 380 312	-3 612 452	-11 815 788	-18 441 589
Niwolumab (koszty całkowite)	0	0	0	164 854 637	-1 115 068	136 857	6 565 696
Ipilimumab (koszty całkowite)	78 478 668	151 414 039	199 110 842	99 955 526	13 562 704	43 335 473	59 133 626
Terapia skojarzona (koszty całkowite)	52 288 764	115 129 385	158 288 941	140 460 280	21 295 664	82 219 691	140 460 280
Niwolumab + ipilimumab: razem	26 189 904	36 284 654	40 821 901	264 810 163	12 447 636	43 472 331	65 699 322

**Wykres 21. Inkrementalne wydatki NFZ na niwolumab i ipilimumab; wariant bez RSS**





### 3.11.4. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowej zmiennej w modelu na wyniki analizy: wielkości populacji pacjentów otrzymujących leczenie terapiami immunoonkologicznymi w pierwszej linii leczenia czerniaka skóry i błon śluzowych. Założenia scenariusza minimalnego zostały zaprezentowane w rozdziale 3.3.5, a scenariusza maksymalnego w rozdziale 3.3.4

Poniższa tabela przedstawia zestawienie minimalnej i maksymalnej liczebności populacji objętej leczeniem immunoonkologicznym w pierwszej linii:

Tabela 66. Liczba pacjentów rozważana w ramach analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz	Całkowita populacja pacjentów leczonych terapiami immunoonkologicznymi w pierwszej linii leczenia czerniaka		
	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■

W kolejnych tabelach znajdują się wyniki otrzymane dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym z uwzględnieniem instrumentem dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 67. Wyniki scenariusza minimalnego: koszty całkowite i inkrementalne

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]				
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2022		
█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█		
Wariant bez Instrumentu dzielenia ryzyka									
Leki w 1. linii	103 905 851	225 659 001	309 532 934	114 194 712	252 222 453	334 572 543	10 288 851	26 583 451	25 039 609
Leczenie 2. linii (całość kosztów)	45 711 011	70 746 202	80 231 342	44 858 037	61 101 891	62 585 565	-852 974	-9 644 311	-17 645 777
Podanie leków (1. linia)	1 727 647	3 762 957	5 153 534	1 725 530	3 733 268	5 055 993	-2 117	-29 689	-97 541
Działanie niepożądane (1. linia)	619 248	694 340	714 845	849 973	1 449 475	1 780 220	230 725	755 135	1 065 374
Diagnostyka, monitorowania (1. linia)	776 256	1 714 135	2 424 194	777 708	1 721 246	2 435 801	1 452	7 111	11 607
<b>Koszty roczne całkowite</b>	<b>152 740 023</b>	<b>302 556 635</b>	<b>398 056 849</b>	<b>162 405 960</b>	<b>320 228 332</b>	<b>406 430 122</b>	<b>9 665 937</b>	<b>17 671 697</b>	<b>8 373 272</b>

Tabela 68. Wyniki scenariusza minimalnego: wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne			
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2022	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
████████████████████	█	█	█	█	█	█	█	
Wariant bez instrumentu dzielenia ryzyka								
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	0	0	4 018 310	26 223 323	60 471 988	4 018 310	26 223 323	60 471 988
Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem	0	0	16 749 172	53 206 884	74 073 432	16 749 172	53 206 884	74 073 432
Niwolumab w monoterapii	50 991 880	111 679 936	45 886 159	85 617 794	98 392 312	-5 105 721	-26 052 142	-54 093 868
Ipilimumab w monoterapii (II linia)	25 540 333	35 087 208	22 017 478	23 674 680	21 464 206	-3 522 855	-11 412 528	-17 648 037
Niwolumab (koszty całkowite)	50 991 880	111 679 936	49 904 469	111 841 118	158 864 300	-1 087 412	151 181	6 378 120
Ipilimumab (koszty całkowite)	25 540 333	35 087 208	38 766 650	76 881 563	95 537 639	13 226 317	41 794 355	56 425 396
Terapia skojarzona (koszty całkowite)	0	0	20 767 482	79 430 207	134 545 420	20 767 482	79 430 207	134 545 420
Niwolumab + ipilimumab: razem	76 532 213	146 767 144	88 671 118	188 722 681	254 401 939	12 138 905	41 955 537	62 803 516

Tabela 69. Wyniki scenariusza maksymalnego

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne				
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
<b>Koszty roczne z kowidem</b>	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Wariant bez Instrumentu dzielenia ryzyka									
Leki w 1. linii	154 553 093	358 734 856	532 996 451	169 866 183	404 782 501	584 664 286	15 313 089	46 047 646	51 667 836
Leki w 2. linii	68 007 360	115 417 449	144 953 115	66 738 280	99 176 086	112 191 045	-1 269 080	-16 241 363	-32 762 070
Podanie leków	2 571 459	5 985 374	8 880 803	2 568 216	5 938 311	8 714 637	-3 243	-47 063	-166 166
Działanie niepożądane	922 449	1 172 220	1 353 214	1 265 606	2 449 241	3 366 827	343 156	1 277 021	2 013 613
Diagnostyka, monitorowania	1 154 992	2 723 230	4 155 916	1 157 151	2 734 983	4 177 241	2 159	11 754	21 326
<b>Koszty roczne całkowite</b>	227 209 353	484 033 128	692 339 498	241 595 435	515 081 122	713 114 036	14 386 083	31 047 994	20 774 538

**Tabela 70. Wyniki scenariusza maksymalnego: wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych**

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wariant bez instrumentu dzielenia ryzyka</b>						
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	0	0	0	0	5 978 692	42 334 672
Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem	0	0	0	0	24 920 465	90 173 684
Niwolumab w monoterapii	75 990 109	177 790 786	263 139 199	68 381 362	135 098 508	165 676 697
Ipilimumab w monoterapii (II linia)	38 000 504	57 886 230	71 507 409	32 758 980	38 801 500	38 830 079
Niwolumab (koszty całkowite)	75 990 109	177 790 786	263 139 199	74 360 054	177 433 179	272 947 395
Ipilimumab (koszty całkowite)	38 000 504	57 886 230	71 507 409	57 679 445	128 975 184	179 170 599
Terapia skojarzona (koszty całkowite)	0	0	0	30 899 158	132 508 355	246 611 218
Niwolumab + ipilimumab: razem	113 990 612	235 677 016	334 646 608	132 039 499	306 408 363	452 117 994
					5 978 692	42 334 672
					24 920 465	90 173 684
					-7 608 747	-42 692 279
					-5 241 524	-19 084 730
					-1 630 055	-357 607
					19 678 942	71 088 954
					30 899 158	132 508 355
					18 048 887	70 731 347
						117 471 386

### 3.11.5. Analiza wrażliwości

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

- Czas osiągnięcia równowagi rynkowej,
- Częstotliwość podań niwolumabu i pembrolizumabu,
- Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym ( [REDACTED] ),
- Wybór krzywych przeżycia (w analizie wrażliwości testowano wyniki uzyskane przy przyjęciu najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia: sklejonych oraz parametrycznych, kierując się wyłącznie wartościami kryterów AIC i BIC).

Zestawienie założeń przyjętych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej:

Tabela 71. Warianty testowane w analizie wrażliwości

Wariant	Założenia w analizie podstawowej	Założenia w analizie wrażliwości
1	Czas osiągnięcia równowagi rynkowej	Na koniec pierwszego roku refundacji w programie lekowym (12 miesięcy)
2		Na koniec trzeciego roku refundacji w programie lekowym (36 miesięcy)
3	Częstotliwość podań niwolumabu i pembrolizumabu	Niwolumab 240 mg co 2 tygodnie; 100% pacjentów
4		Niwolumab 480 mg co 4 tygodnie; 100% pacjentów
5	Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	Ramię terapii skojarzonej; dodatkowy koszt początkowy ( [REDACTED] )
6	Krzywe przeżycia: najlepsze dopasowanie AIC i BIC dla funkcji sklejonych	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa sklejona z 4. Węzłami
7		OS dla NIWO+IPI: krzywa sklejona z 1 węzłem OS dla NIWO: krzywa sklejona z 2. Węzłami ToT dla NIWO+IPI: krzywa sklejona z 3 węzłami ToT dla NIWO: krzywa sklejona z 2 węzłami
		PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa uogólniona Gamma OS dla NIWO+IPI: krzywa lognormalna OS dla NIWO: krzywa loglogistyczna ToT dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa uogólniona Gamma

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Wariant	Koszt całkowity			Procentowa zmiana w stosunku do analizy podstawowej		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	9 911 773	18 375 115	9 029 703	-	-	-
Wariant 1	17 202 790	17 471 730	-520 323	73,6%	-4,9%	-105,8%
Wariant 2	7 481 433	13 611 404	12 846 009	-24,5%	-25,9%	42,3%
Wariant 3	9 873 953	18 245 806	8 828 458	-0,4%	-0,7%	-2,2%
Wariant 4	9 949 592	18 504 423	9 230 949	0,4%	0,7%	2,2%
Wariant 5	9 969 697	18 579 687	9 378 477	0,6%	1,1%	3,9%
Wariant 6	9 911 037	18 406 293	9 354 450	0,0%	0,2%	3,6%
Wariant 7	9 875 983	16 837 955	4 177 594	-0,4%	-8,4%	-53,7%

Tabela 73. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS

Wariant analizy	Koszt inkrementalny			Procentowa zmiana w stosunku do analizy podstawowej		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	9 911 773	18 375 115	9 029 703	-	-	-
Wariant 1	17 202 790	17 471 730	-520 323	73,6%	-4,9%	-105,8%
Wariant 2	7 481 433	13 611 404	12 846 009	-24,5%	-25,9%	42,3%
Wariant 3	9 873 953	18 245 806	8 828 458	-0,4%	-0,7%	-2,2%
Wariant 4	9 949 592	18 504 423	9 230 949	0,4%	0,7%	2,2%
Wariant 5	9 969 697	18 579 687	9 378 477	0,6%	1,1%	3,9%
Wariant 6	9 911 037	18 406 293	9 354 450	0,0%	0,2%	3,6%
Wariant 7	9 875 983	16 837 955	4 177 594	-0,4%	-8,4%	-53,7%

Analiza wrażliwości wykazała znaczny wpływ na wyniki parametru czas osiągnięcia równowagi rynkowej, przy czym efekt ten jest naturalny, w związku z odmiennymi liczbami pacjentów rozpoczynających leczenie terapią skojarzoną w kolejnych miesiącach (latach). W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka przyjęcie najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia parametrycznych powoduje znaczne zmniejszenie kosztu inkrementalnego w trzecim roku (szybsze tempo wystąpienia progresji choroby powoduje zwiększenie kosztów leczenia drugiej linii w horyzoncie czasowym analizy, co jest efektem na korzyść terapii wnioskowanej, dla której koszty te są relatywnie niskie w porównaniu do monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem).

### 3.12. Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski

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

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

Populację docelową stanowią chorzy na czerniaka spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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

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

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego symulacji przebiegu choroby pacjenta kwalifikującego się do wnioskowanego programu lekowego. Model ten został przygotowany w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka, a utworzono go opierając się na skoroszycie kalkulacyjnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej [36] (autorzy niniejszej analizy dostosowali wcześniejszy model, w którym rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii, tak aby raportował on koszty i efekty związane z terapią skojarzoną na potrzeby analizy koszty-użyteczność, a następnie, tak, aby uwzględnić koszty wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie wpływu na budżet).

Uwzględnienie w modelu długookresowych wyników badania CheckMate 067 [30, 45] umożliwiło oszacowanie realnych kosztów leczenia substancjami czynnymi stosowanymi w pierwszej linii leczenia immuno-onkologicznego czerniaka. Wykorzystano krzywe czasu do zaprzestania terapii (ToT, ang. *time to IO protocol therapy cessation*) określające odsetki pacjentów leczonych terapiami aktywnymi w czasie. Szacowanie proporcji leczonych w oparciu o tak zdefiniowane krzywe przeżycia pozwala uzyskać o wiele bardziej wiarygodne wyniki, niż w przypadku wykorzystania wyłącznie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby. Progresja choroby zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu [44] pozostaje najważniejszym powodem zakończenia leczenia, jednakże nie jedynym: przerwanie terapii ma miejsce także w przypadku wystąpienia objawów toksyczności związanych lub niezwiązanych z leczeniem, istotnego pogorszenia jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta, nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą. Możliwa jest także rezygnacja pacjenta z leczenia z innych powodów.

Ponieważ krzywe czasu do zaprzestania terapii wyznaczono na podstawie wyników badania CheckMate 067 [30, 45] i nie były one dostępne dla pembrolizumabu, dla grupy pacjentów leczonych w pierwszej linii pembrolizumabem krzywą ToT przyjęto identyczną jak dla niwolumabu w monoterapii (aby nie zawyżyć liczby pacjentów leczonych w przypadku oszacowań wyłącznie na podstawie krzywej PFS).

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji faktycznie leczonej terapiami immuno-onkologicznymi oszacowano w oparciu o:



- dane Narodowego Funduszu Zdrowia (liczba pacjentów w programie lekowym otrzymujących terapie immunoonkologiczne);
- wyniki raportu COGNOCOSO (odsetek pacjentów leczonych w pierwszej linii, odsetek pacjentów otrzymujących terapie immunoonkologiczne w subpopulacjach z i bez obecności mutacji BRAF);
- konsultacje z ekspertem klinicznym (wielkość przejęcia rynku, wzrost liczby leczonych w kolejnych latach, odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w stosunku do wszystkich leczonych w danym roku);
- dane Krajowego Rejestru Nowotworów (wzrost liczby leczonych w kolejnych latach).

[REDACTED]

Wyjściowym parametrem, od którego rozpoczęto szacowanie wielkości populacji faktycznie leczonej terapiami immunoonkologicznymi była liczba pacjentów w programie lekowym otrzymujących takie terapie w 2018 roku (dane Narodowego Funduszu Zdrowia). Następnie kolejne parametry [REDACTED] korygowały wielkość populacji, tak aby finalnie wyznaczyć liczby chorych rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w kolejnych miesiącach.

Oparcie się na realnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększa wiarygodność przeprowadzonych oszacowań, w stosunku do możliwych kalkulacji wykonywanych w oparciu o dane epidemiologiczne.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet, są identyczne jak w przypadku analizy ekonomicznej. Od lipca 2019 roku Narodowy Fundusz Zdrowia w komunikatach DGL o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) przestał publikować dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań dla poszczególnych kodów EAN. W związku z powyższym nie jest możliwe wyznaczenie kosztu jednostkowego substancji czynnych w oparciu o bieżące komunikaty DGL.

Koszty jednostkowe w wariantcie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla następujących substancji czynnych: pembrolizumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib oraz dakarbazyna wyznaczono w oparciu o ostatnie dostępne dane z komunikatu DGL dla roku 2019, obejmujące miesiące styczeń – marzec. Istnieje zatem możliwość, że na dzień ukończenia analizy wielkość efektywnego kosztu jednostkowego wymienionych substancji czynnych uległa zmianie (01.03.2019 weszły w życie nowe decyzje refundacyjne dla dabrafenibu, kobimetynibu i trametynibu [41]).

Mimo relatywnie odległego okresu, na podstawie którego wyznaczono koszty jednostkowe wemurafenibu, kobimetynibu, dabrafenibu, trametynibu oraz dakarbazyny na podstawie komunikatu DGL, ich wielkość jest niższa od analogicznych kosztów oszacowanych w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [41], dlatego zdecydowano o ich wykorzystaniu w kalkulacjach w wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS.

W analizie częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz długość leczenia dla schematów wemurafenib+kobimetynib i dabrafenib+trametynib, stosowanych w drugiej linii terapii, przyjęto opierając się na badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia [28, 32, 2, 31]. Przyjęte podejście, wynikające z braku wystarczających dowodów naukowych, może w pewnym stopniu zawyżać koszty leczenia po progresji choroby.

Podstawowym wynikiem analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Wyniki analizy

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

Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oszacowania kosztu inkrementalnego, przy założeniu alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji leczonej w ramach programu lekowego. W scenariuszu maksymalnym oszacowano wielkość liczby leczonych pacjentów lekami immunoonkologicznymi w ramach programu lekowego przyjmując wzrost pacjentów zgodnie z prognozą przeprowadzoną w oparciu o dane NFZ (Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [38]) za okres I. półrocze 2017 – I. półrocze 2019.

Założenia dotyczące liczby pacjentów w wariantcie maksymalnym analizy są mniej prawdopodobne, niż przyjęte w scenariuszu bazowym. Jest bowiem mało prawdopodobne, że stosunkowo szybki wzrost liczby leczonych pacjentów o charakterze liniowym zostanie zachowany w dłuższym okresie czasu, biorąc pod uwagę oszacowaną wielkość populacji docelowej (por. rozdział 3.2.2) i tempo jej przyrostu w kolejnych latach. Ponadto należy spodziewać się, że w kolejnych latach, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki leczenia terapiami immunoonkologicznymi, skumulowany odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich w stosunku do wszystkich pacjentów leczonych będzie wzrastać (zatem nawet dla niezmienionej w stosunku do założeń wariantu maksymalnego liczby pacjentów, wzrost wielkości podgrupy rozpoczynającej leczenie w kolejnych latach będzie wolniejszy niż wzrost całej rozpatrywanej kohorty).

Co więcej, w kolejnych latach możliwy jest spadek liczby pacjentów otrzymujących terapie immunoonkologiczne w rozpatrywanym wskazaniu. Zakończyły się procesy oceny leków stosowanych w ramach obecnych programów lekowych w nowym wskazaniu – leczeniu adjuwantowym w stopniu III czerniaka. Zarówno niwolumab, jak i pembrolizumab oraz dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem otrzymały pozytywną rekomendację refundacyjną w terapii uzupełniającej po resekcji [42]. Uzyskanie finansowania z środków płatnika publicznego w nowym wskazaniu zmniejszy liczbę pacjentów leczonych paliatywnie.

W wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) wyniosą około 9,9 mln zł w 1. roku, 18,4 mln zł w 2. roku oraz 9,0 mln zł w 3. roku.

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

Dodatkowe wydatki na wnioskowane leczenie zostaną w dużym stopniu zrównoważone zmniejszeniem kosztów refundacji monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia, oraz spadkiem kosztów ponoszonych na leczenie po progresji choroby (co związane jest zarówno ze zwiększeniem odsetka chorych bez progresji, jak i z niższymi kosztami leczenia drugiej linii po uprzedniej terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu z obecnie stosowanymi monoterapiami substancjami immunoonkologicznymi). W porównaniu do obecnie dostępnej w ramach programu lekowego monoterapii niwolumabem, w grupie leczonych wnioskowaną terapią skojarzoną mniejszy odsetek pacjentów pozostaje na leczeniu podtrzymującym, co przy jednoczesnym wydłużeniu czasu bez progresji choroby zwiększa czas jaki upłynie pomiędzy zakończeniem terapii pierwszej linii i rozpoczęciem terapii drugiej linii (*treatment free interval*).

Większą część całkowitych kosztów terapii skojarzonej stanowi koszt ipilimumabu podawanego na początku leczenia (łącznie cztery podania leku, zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem ipilimumabu). W kolejnych latach udział kosztu niwolumabu (w stosunku do kosztu ipilimumabu) stopniowo rośnie, co jest związane z kontynuacją leczenia przez część chorych w stanie bez progresji choroby, w tym włączonych do programu w latach poprzednich.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

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

## 5. OCENA ASPEKTÓW ETYCZNYCH I SPOŁECZNYCH

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

**Tabela 74. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych**

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

## 6. ANEKS

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z raportami Krajowego Rejestru Nowotworów zarówno zachorowalność jak i umieralność na czerniaka w Polsce systematycznie rośnie, w związku z tym oczekuje, że odpowiednio więcej pacjentów będzie leczonych w ramach programu NFZ. Nie spodziewam się żeby miały się zmienić proporcje pomiędzy niwolumabem a pembrolizumabem.

Liczba pacjentów leczonych przeciwciałami anty PD1 byłaby zdecydowanie większa gdyby dostępne były programy dla pacjentów leczonych adjuwantowo- po resekcji w stopniu III- tak jak jest to zgodne ze światowymi zaleceniami. Wówczas po pewnym czasie zmieniłby się profil chorych, w wersji optymistycznej, ze zmniejszeniem pacjentów leczonych w założeniu paliatywnie.

W przypadku jeśli byłaby dostępna kombinacja niwo plus ipi zmniejszy się oczywiście liczba chorych otrzymujących ipi w monoterapii.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Okolo 30% chorych ma długotrwałą minimum stabilizację choroby w trakcie leczenia przeciwciałami anti-PD1 w związku z tym kontynuuje leczenie. Niewielki odsetek tych pacjentów ma leczenie przerywane z racji nieakceptowalnej toksyczności.	Jeśli nie dojdzie do zmian w zapisie programu, pozwalających na tzw "wakacje terapeutyczne" to ilość pacjentów leczonych długotrwałe będzie oczywiście wzrastała.	Dotyczy to tylko przeciwciał anti PD1. Ipilimumab podawany jest w 4 dawkach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	40%	Kryteria włączenia do terapii skojarzonej powinny być ostrzejsze niż do monoterapii z racji wysokiej toksyczności takiego leczenia.
[REDACTED]	40%	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	50%	
[REDACTED]	50%	
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	20%
[Redacted]	0%
[Redacted]	80%
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	50%
[Redacted]	50%
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Obecnie nie ma już takich pacjentów. Chemioterapia nie powinna być podawana w 1 linii leczenia.
[Redacted]	25%
[Redacted]	15%
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Jak wyżej- nie ma już takich pacjentów
[Redacted]	30%

## 6.2. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (dane historyczne 1999-2017 oraz prognoza 2018-2022)

Tabela przedstawia liczbę zachorowań na czerniaka skóry (kod ICD-10 C43) w latach 1999-2017 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25] oraz prognozy dla okresu 2018-2022. Analiza wizualna wzrostu liczby zachorowań w latach 1999-2017 wskazuje na stały liniowy wzrost (ze względnie niewielkimi wahaniami w stosunku do liniowego wzrostu) liczby zachorowań, przy czym w drugiej części rozpatrywanego okresu tempo wzrostu uległo nieznacznemu zwiększeniu. Prognoza liniowa, przeprowadzona w oparciu o dane dla całego okresu raportowanego przez KRN (1999-2017) może wiązać się z niedoszacowaniem wielkości populacji w kolejnych latach (por. Wykres 22), dlatego w wariancie podstawowym analizy, liczbę nowych przypadków czerniaka skóry wyznaczono na podstawie danych z lat 2010-2017. Dane z okresu 1999-2017 wykorzystano w scenariuszu minimalnym jako podstawę dla kalkulacji wielkości populacji.

Tabela 75. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43): zestawienie danych historycznych z lat 1999-2017 oraz prognozy 2018-2022

Rok	Liczba zachorowań według Krajowego Rejestru Nowotworów <sup>1</sup>	Liczba zachorowań według prognozy na podstawie lat 1999-2017 <sup>2</sup>	Liczba zachorowań według prognozy na podstawie lat 2010-2017 <sup>2</sup>	Względny wzrost prognozy na podstawie lat 2010-2017 <sup>3</sup>
1999	1 602	1 428	-	-
2000	1 729	1 548	-	-
2001	1 753	1 668	-	-
2002	1 828	1 787	-	-
2003	1 982	1 907	-	-
2004	1 926	2 026	-	-
2005	2 188	2 146	-	-
2006	2 096	2 265	-	-
2007	2 194	2 385	-	-
2008	2 285	2 505	-	-
2009	2 562	2 624	-	-
2010	2 544	2 744	2 537	-
2011	2 641	2 863	2 721	7,2%
2012	3 081	2 983	2 905	6,8%
2013	3 027	3 103	3 089	6,3%
2014	3 102	3 222	3 272	5,9%
2015	3 597	3 342	3 456	5,6%
2016	3 666	3 461	3 640	5,3%
2017	3 785	3 581	3 824	5,0%
2018	Nd	3 700	4 007	4,8%
2019	Nd	3 820	4 191	4,6%
2020	Nd	3 940	4 375	4,4%
2021	Nd	4 059	4 559	4,2%

Rok	Liczba zachorowań według Krajowego Rejestru Nowotworów <sup>1</sup>	Liczba zachorowań według prognozy na podstawie lat 1999-2017 <sup>2</sup>	Liczba zachorowań według prognozy na podstawie lat 2010-2017 <sup>2</sup>	Względny wzrost prognozy na podstawie lat 2010-2017 <sup>3</sup>
2022	Nd	4 179	4 742	4,0%

Nd – nie dotyczy.

<sup>1</sup> na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [59];

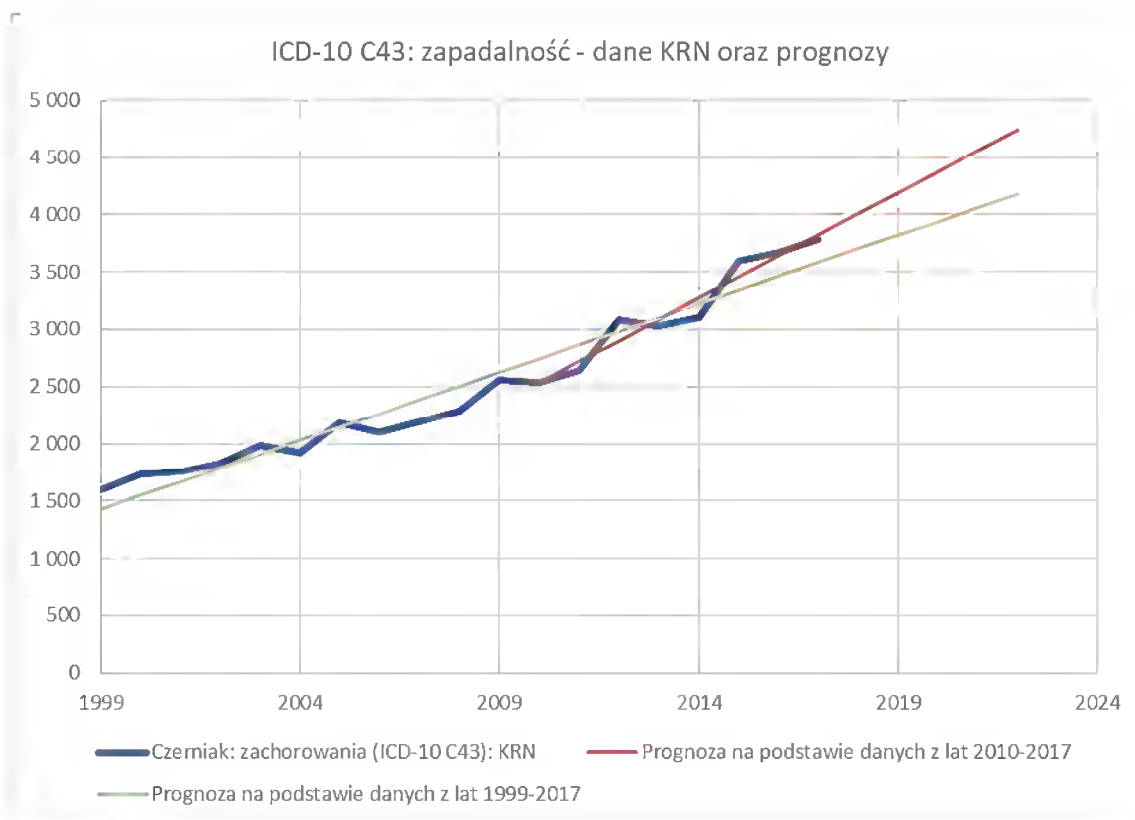
<sup>2</sup> liczba zachorowań w latach obliczona według linii trendu liniowego, służącej prognozowaniu na lata 2018-2022;

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

W niniejszej analizie wpływu na budżet populację docelową stanowili chorzy dorośli, tj. chorzy którzy ukończyli 18 rok życia. Ponieważ w okresie 1999-2017 zgodnie z danymi KRN [25] liczba nowych przypadków z grupy wiekowej 0-15 lat (46) wyniosła zaledwie 0,10% wszystkich zachorowań, a analogiczny odsetek dla grupy wiekowej 0-19 lat - 0,45% wszystkich zachorowań (216 nowych przypadków), biorąc pod uwagę możliwe niepełne raportowanie zapadalności w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów, w analizie dla dalszych prognoz przyjęto dane odnoszące się do populacji całkowitej (bez zawężenia pod kątem wieku pacjentów nowo zdiagnozowanych).

Wykres 22 przedstawia ilustrację graficzną danych historycznych dotyczących liczby zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43) w latach 1999-2017 (według danych Krajowego Rejestru Nowotworów) oraz dwie prognozy liczby zachorowań w latach 2018-2022.

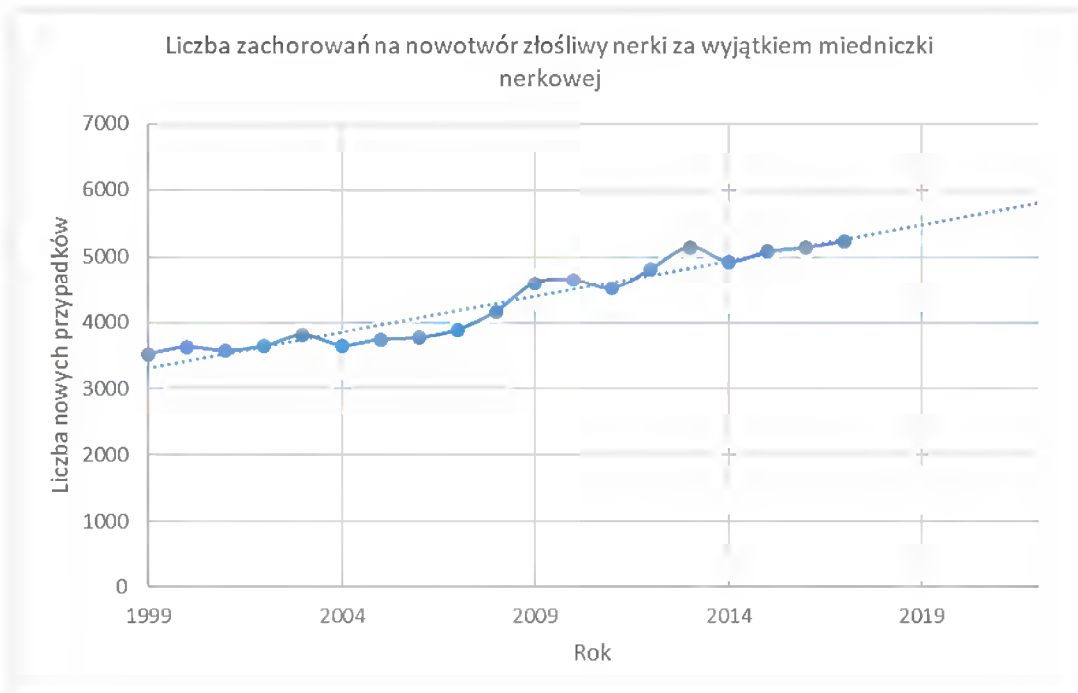
**Wykres 22. Liczba zachorowań na czerniaka skóry: dane historyczne 1999-2017 oraz prognozy 2018-2022**



### 6.3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (dane historyczne 1999-2017 oraz prognoza 2018-2022)

Wykres 23 przedstawia liczbę zachorowań nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10 C64) w latach 1999-2017 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [25], w oparciu o które przeprowadzono prognozy dla okresu 2018-2022.

Wykres 23. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej: dane historyczne 1999-2017 oraz prognoza 2018-2022



Dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz prognozę obejmującą lata 2018-2022 przedstawiono w kolejnej tabeli:

**Tabela 76. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej: dane historyczne 1999-2017 oraz prognoza 2018-2022**

Rok	Liczba zachorowań według Krajowego Rejestru Nowotworów (do 2017) / prognoza (od 2018)	Względny wzrost (prognoza na podstawie lat 1999-2017)
1999	3520	-
2000	3624	3,0%
2001	3572	-1,4%
2002	3638	1,8%
2003	3807	4,6%
2004	3651	-4,1%
2005	3739	2,4%
2006	3766	0,7%
2007	3886	3,2%
2008	4164	7,2%
2009	4599	10,4%
2010	4644	1,0%
2011	4515	-2,8%
2012	4819	6,7%
2013	5143	6,7%
2014	4921	-4,3%
2015	5077	3,2%
2016	5134	1,1%
2017	5232	1,9%
2018	5372	2,7%
2019	5481	2,0%
2020	5589	2,0%
2021	5698	1,9%
2022	5807	1,9%

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych i sklejonych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszach „OS PEMBRO” „PFS PEMBRO”.

Tabela 77. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych OS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

### Wykres 24.

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

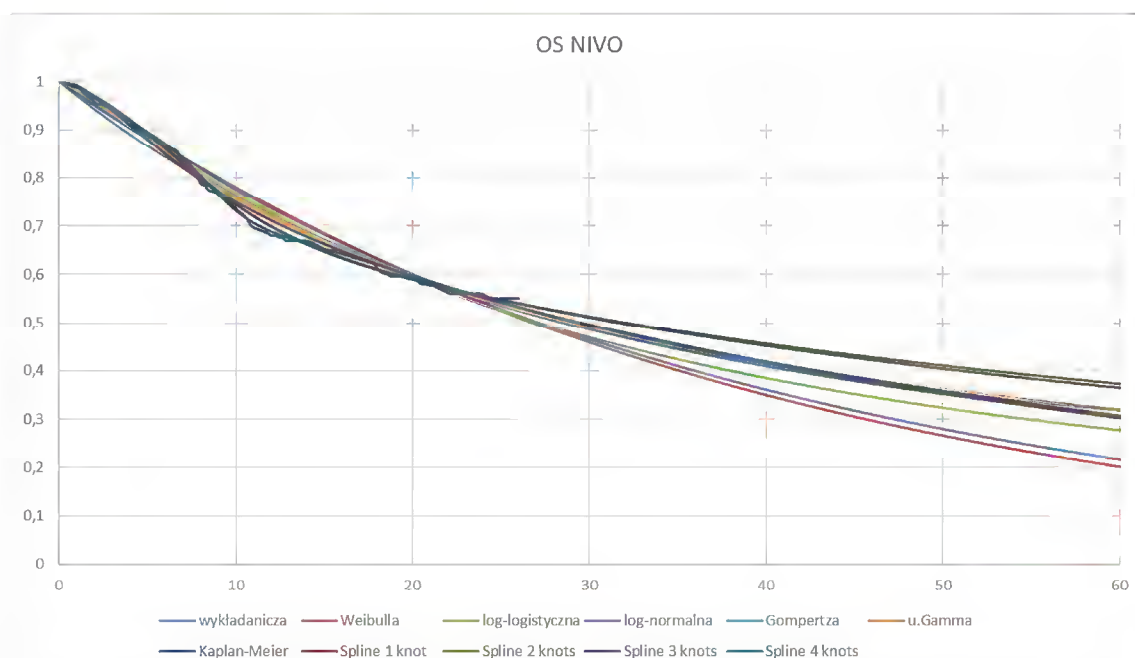


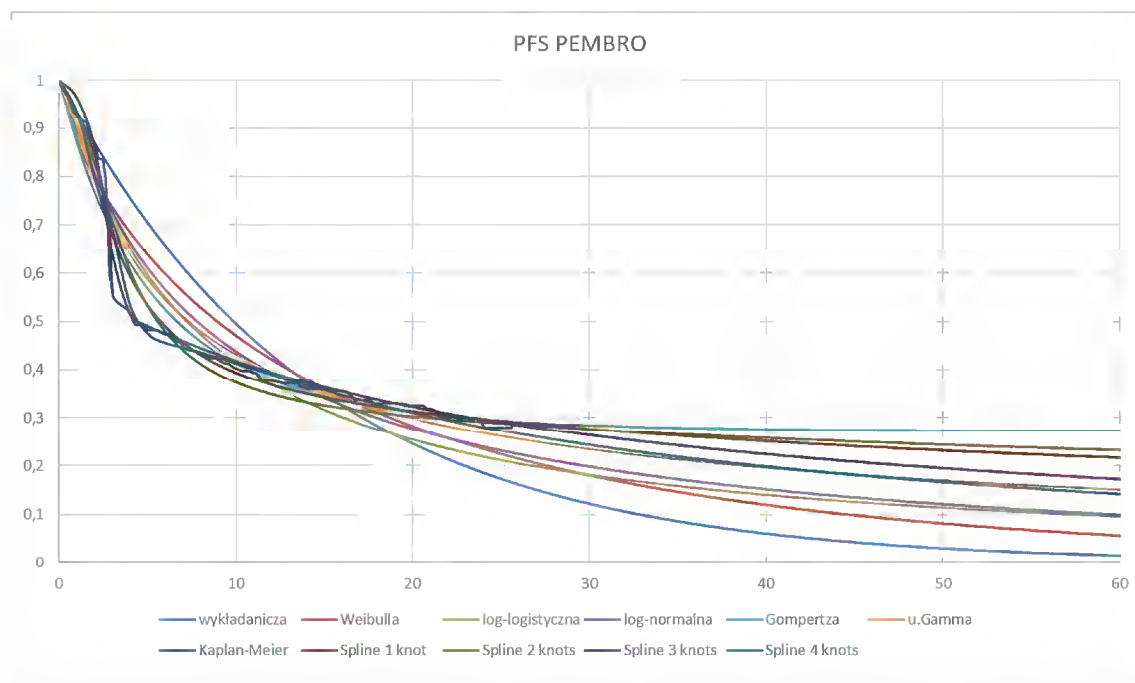
Tabela 78. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych PFS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

$S(t)$  oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca  $t$ .  
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa sklejona z trzema węzłami.

Wykres 25.

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



## 6.5. Koszty substancji uwzględnionych w analizie

Tabela 79. Koszty substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
<b>Programy lekowe</b>						
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł.	6761 88	7099 97	7099 97	bezpłatny	0 5283
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 28 kaps.	4668 25	4901 66	4901 66	bezpłatny	3 5012
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 120 kaps.	20006 77	21007 11	21007 11	bezpłatny	3 5012
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 28 kaps.	7002 37	7352 49	7352 49	bezpłatny	3 5012
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 120 kaps.	30010 15	31510 66	31510 66	bezpłatny	3 5012
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt.	21985 63	23084 91	23084 91	bezpłatny	18 3214
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	6237 00	6548 85	6548 85	bezpłatny	436 59
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	24948 00	26195 40	26195 40	bezpłatny	436 59
Pembrolizumab	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml	16 094 79	16 899 53	16 899 53	bezpłatny	168 995
Pembrolizumab	Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fioł.	8 047 39	8 449 76	8 449 76	bezpłatny	168 995
<b>Chemioterapia</b>						
Dacarbazyna	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fioł.po 100 mg	151 20	158 76	158 76	bezpłatny	0 159
Dacarbazyna	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fioł.po 1000 mg	151 20	158 76	158 76	bezpłatny	0 159
Dacarbazyna	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fioł.po 200 mg	302 40	317 52	317 52	bezpłatny	0 159
Dacarbazyna	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioł.po 500 mg	75 60	79 38	79 38	bezpłatny	0 159

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



Tabela 80. Koszty substancji czynnych w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 01.2019-03.2019 r.		
		Liczba zrefundowanych opakowań* [PLN]*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
<b>Programy lekowe</b>				
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł.	971,8	3 361 391,99	0,26
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 28 kaps.	129,4	492 634,53	
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 120 kaps.	20,5	338 154,30	2,66
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 28 kaps.	611,1	3 382 627,67	
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 120 kaps.	338,4	8 110 641,92	
Kobimetynib	Cctellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt.	190,5	2 548 084,79	10,62
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	135,0	173 274,11	84,74
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	497,1	2 525 660,48	
Pembrolizumab	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml	1 869,0	12 953 231,92	69,32
Pembrolizumab	Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fioł.	664,6	2 305 258,42	
<b>Chemioterapia</b>				
Dacarbazyina	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fioł.po 100 mg	144,81	22 918,22	
Dacarbazyina	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fioł.po 1000 mg	101,46	13 360,61	
Dacarbazyina	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fioł.po 200 mg	368,08	116 085,52	0,1561
Dacarbazyina	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioł.po 500 mg	1 216,82	95 916,62	

\* dane z Komunikatów DGL dla okresu od 01.2019 do 03.2019

## 6.6. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych

Tabela 81. Częstości występowania działań niepożądanych w pierwszej linii leczenia

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w zależności od stosowanej terapii		
	Niwolumab	Ipilimumab + niwolumab	Pembrolizumab
Biegunka	2,9%	9,6%	1,1%
Zmęczenie	1,0%	4,2%	-
Świąd	0,3%	1,9%	-
Wysypka	0,3%	3,2%	-
Nudności	0,0%	2,2%	-
Oslabienie apetytu	0,0%	1,3%	-
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	1,3%	8,6%	-
Wymioty	0,3%	2,2%	-
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	1,0%	6,1%	-
Zapalenie jelita grubego	1,0%	8,3%	2,5%
Podwyższony poziom lipazy	5,8%	10,9%	-
Podwyższony poziom amylazy	2,2%	2,9%	-
Zapalenie przysadki	0,3%	1,6%	-
Wysypka plamisto-grudkowa	0,6%	1,9%	-
Zapalenie wątroby	-	-	1,8%
<b>Źródło</b>	<b>CheckMate 067 [30]</b>		<b>Keynote 006 [47]</b>

Tabela 82. Częstości występowania działań niepożądanych w drugiej linii leczenia

Działanie niepożądane	Ipilimumab	Chemioterapia (dakarbazyna)	Wemurafenib + kobimetynib	Dabrafenib +trametynib
Biegunka	5,3%	2,0%	6,3%	-
Zmęczenie	6,9%	3,9%	-	1,9%
Nudności	2,3%	2,0%	-	-
Oslabienie apetytu	1,5%	-	-	-
Wymioty	2,3%	2,0%	1,2%	-
Zapalenie jelita grubego	5,3%	-	-	-
Duszności	3,8%	-	-	-
Anemia	3,1%	4,9%	-	-
Neutropenia	-	13,7%	-	-
Wysypka	-	-	5,9%	-

Działanie niepożądane	Ipilimumab	Chemioterapia (dakarbazyne)	Wemurafenib + kobimetynib	Dabrafenib + trametynib
Światłowstręt	-	-	2,4%	-
Gorączka	-	-	1,6%	7,2%
Ból pleców	-	-	2,4%	-
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	-	-	11,4%	1,9%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	-	-	8,3%	2,9%
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej	-	-	10,2%	-
Rak płaskonabłonkowy skóry	-	-	2,4%	2,9%
Oderwanie siatkówki	-	-	2,4%	-
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	-	-	1,2%	1,4%
<b>Źródło</b>	<b>HTA Wepięć 2012 [z Hodi 2010 [21]]</b>	<b>CheckMate 037 [132]</b>	<b>Larkin 2014 [28]</b>	<b>Long 2015 [32]</b>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub białą skórą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia





Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub białą skórą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Kategoria kosztów	2020		2021		2022	
	2020	2021	2021	2022	2021	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub białą skórą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



[Redacted text block]

Kategoria kosztów	2021			2022		
	2021	2021	2021	2022	2022	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria kosztów	2021			2022		
	2021	2021	2021	2022	2022	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub białą skórą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia





Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub białą skórą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Kategoria kosztów	2020		2021		2022		2020		2021		2022	

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub białą skórą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia







Kategoria kosztów	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									



Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Kategoria kosztów	2020			2021			2022		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty roczne - całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty roczne - całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Kategoria kosztów	2020		2021		2022		2020		2021		2022	

[Redacted text block]

koszty roczne całkowite	[Redacted]		
	2020	2021	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce (KRN [12] oraz prognozy własne) .....	11
Tabela 2. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku (na podstawie [16, 15]) .....	11
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących) .....	14
Tabela 4. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według polskich danych literaturowych .....	20
Tabela 5. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43), czerniaka błony śluzowej oraz czerniaka w innych lokalizacjach, w latach 2018-2020. ....	21
Tabela 6. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry .....	22
Tabela 7. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka skóry kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych	22
.....	23
.....	23
Tabela 10. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej .....	24
Tabela 11. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka błony śluzowej kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych.....	24
Tabela 12. Oszacowanie liczby nowych chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa, kwalifikujących się do leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystykach produktów leczniczych .....	25
Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących) .....	26
Tabela 14. Zestawienie wyników oszacowań liczebności populacji docelowej zgodnej z Charakterystykami produktów leczniczych.....	26
Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.....	29
Tabela 16. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	31
Tabela 17. Procentowy wzrost liczby pacjentów z populacji docelowej .....	32
Tabela 18. Liczba pacjentów otrzymujących leki immunonokologiczne w programie lekowym B.59. – scenariusz istniejący	32
.....	32
.....	33
.....	33
T.....	34
.....	35
.....	38
Tabela 25. Liczba pacjentów otrzymujących niwolumab w programie lekowym B.59. – dane NFZ i prognoza dla lat 2019-2022 .....	39
.....	40
.....	40

Tabela 28. Procentowy wzrost liczby pacjentów z populacji docelowej: scenariusz minimalny .....	40
 .....	41
 .....	41
 .....	42
 .....	42
Tabela 33. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab .....	44
 .....	45
Tabela 35. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii i programach lekowych.....	45
Tabela 36. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii .....	46
Tabela 37. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii .....	46
<b>Tabela 38. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym a projektem programu lekowego dla skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu .....</b>	<b>46</b>
Tabela 39. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.....	47
<b>Tabela 40. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka .....</b>	<b>48</b>
 .....	48
<b>Tabela 42. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 43. Koszt jednostkowy porady ambulatoryjnej .....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 44. Koszt jednostkowy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego .....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 45. Koszt miesięczny monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby.....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 46. Koszt jednostkowy scyntygrafii .....</b>	<b>51</b>
Tabela 47. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych .....	51
Tabela 48. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii .....	52
Tabela 49. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	52
Tabela 50. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS).....	56
Tabela 51. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant z RSS).....	58
Tabela 52. Parametryczne krzywe przeżycia wyznaczające prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu .....	61
Tabela 53. Długość leczenia w 2. linii .....	62
Tabela 54. Roczne wydatki NFZ na substancje czynne stosowane w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych w Polsce (2018 rok) .....	63
<b>Tabela 55. Całkowite wydatki płatnika publicznego bez podziału na wskazania refundacyjne (01-11.2019) .....</b>	<b>63</b>
Tabela 56. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami immuno-onkologicznymi w kolejnych miesiącach.....	66
 .....	69
 .....	69
Tabela 59. Koszty w scenariuszu istniejącym i aktualnym z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa .....	72

Tabela 60. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS; analiza podstawowa .....	72
Tabela 61. Wyniki zdrowotne w scenariuszu istniejącym i aktualnym; analiza podstawowa .....	75
Tabela 62. Inkrementalne wyniki zdrowotne; analiza podstawowa .....	75
Tabela 63. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie (stan na początek danego roku) .....	76
.....	77
Tabela 65. Wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych (analiza podstawowa): wariant bez RSS .....	79
Tabela 66. Liczba pacjentów rozważana w ramach analizy scenariuszy skrajnych.....	81
Tabela 67. Wyniki scenariusza minimalnego: koszty całkowite i inkrementalne .....	82
Tabela 68. Wyniki scenariusza minimalnego: wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych .....	83
Tabela 69. Wyniki scenariusza maksymalnego.....	84
Tabela 70. Wyniki scenariusza maksymalnego: wydatki płatnika publicznego na refundację składowych technologii wnioskowanej w ramach programów lekowych .....	85
Tabela 71. Warianty testowane w analizie wrażliwości .....	86
.....	87
Tabela 73. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	87
<b>Tabela 74. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....</b>	<b>94</b>
Tabela 75. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10 C43): zestawienie danych historycznych z lat 1999-2017 oraz prognozy 2018-2022 .....	98
Tabela 76. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej: dane historyczne 1999-2017 oraz prognoza 2018-2022.....	101
<b>Tabela 77. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych OS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 78. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych PFS wyznaczonych dla pembrolizumabu, badanie Keynote 006.....</b>	<b>103</b>
Tabela 79. Koszty substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ.....	104
Tabela 80. Koszty substancji czynnych w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia .....	105
Tabela 81. Częstości występowania działań niepożądanych w pierwszej linii leczenia.....	106
Tabela 82. Częstości występowania działań niepożądanych w drugiej linii leczenia.....	106
.....	109
.....	109
.....	112
.....	114
.....	114
.....	117
.....	119
.....	120

[REDACTED]	121
[REDACTED]	122
[REDACTED]	123

## 9. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem .....	18
.....	27
.....	30
.....	34
.....	35
.....	35
.....	36
.....	36
.....	37
.....	37
.....	38
.....	42
.....	43
<b>Wykres 14. Liczba pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i MEK .....</b>	<b>55</b>
.....	70
.....	71
Wykres 17. Koszty całkowite i inkrementalne w wariantcie bez RSS; analiza podstawowa .....	73
Wykres 18. Koszty inkrementalne z podziałem na kategorie kosztowe; wariant bez RSS.....	74
Wykres 19. Inkrementalne pacjento-lata życia bez progresji; analiza podstawowa .....	76
.....	78
Wykres 21. Inkrementalne wydatki NFZ na niwolumab i ipilimumab; wariant bez RSS.....	80
Wykres 22. Liczba zachorowań na czerniaka skóry: dane historyczne 1999-2017 oraz prognozy 2018-2022 .....	99
Wykres 23. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej: dane historyczne 1999-2017 oraz prognoza 2018-2022.....	100
<b>Wykres 24. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: pembrolizumab, badanie Keynote 006 .....</b>	<b>102</b>
<b>Wykres 25. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: pembrolizumab, badanie Keynote 006 .....</b>	<b>103</b>
.....	110
.....	111
.....	113
.....	115
.....	116
.....	118



## 10. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0., Warszawa sierpień 2016.
2. Ascierto P i wsp. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Sep;17(9):1248-60.
3. Charakterystka produktu leczniczego Keytruda® (pebrolizumab) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Product Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf); data dostępu: 28.09.2016
4. Charakterystka produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002604/WC500149671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/002604/WC500149671.pdf); data dostępu: 28.09.2016
5. Charakterystka produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/002409/WC500124317.pdf); data dostępu: 28.09.2016
6. Charakterystka produktu leczniczego Cotellic 20 mg tabletki powlekane.
7. Charakterystka produktu leczniczego Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane. Mekinist 2 mg tabletki powlekane.
8. Charakterystka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) data dostępu: 09.12.2019.
9. Charakterystka produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 09.12.2019
10. Clinical Study Report CA209066; Listing of Physical Measurements, All Randomized Subjects Who Enrolled From Poland. Materiały udostępnione przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
11. [REDACTED]
12. Czerniak skóry (CX43). <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43>; data dostępu 05.02.2020.
13. Czerniak złośliwy skóry. [http://www.onkonet.pl/dp\\_czerniakzs2.html](http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html); data dostępu 28.09.2016.
14. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Warszawa 2009. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy\\_2025.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf).
15. Didkowska J, Wojciechowska U, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf>.
16. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>.
17. [REDACTED] Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.
18. Główny Urząd Statystyczny, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w październiku 2019 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych – styczeń-grudzień 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2017-roku,2,73.html> [oraz archiwum danych].
19. [REDACTED] Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.
20. Hawro B, Wolny-Łątka M, Błaszczyk J, Hudziec P, Szynglarewicz B. (Komitet ds. Epidemiologii.) Czerniak złośliwy skóry, zaawansowanie, rokowanie pięcioletnie. Dolny Śląsk, Europa, świat. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, październik 2010.
21. Hodi F. S. et al., Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 711-23

22. Hodi FS i wsp. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Onkol.* 2018 Nov; 19(11):1480-1492.
23. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2011/results\\_merged/sect\\_16\\_melanoma\\_skin.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/sect_16_melanoma_skin.pdf); data dostępu 28.09.2016.
24. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/216/AW/bia\\_rcc%2011\\_czarna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%2011_czarna.pdf)
25. Krajowy Rejestr Nowotworów, [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor)
26. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2013.
27. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 2011, volume 61, Number 4, 344–348.
28. Larkin 2014 i wsp. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.  
  
Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.  
  
Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival Outcomes of the CheckMate 067 Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Combination Therapy in Advanced Melanoma, ESMO congress, Barcelona 2019, prezentacja.
29. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2015
30. Larkin J. et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2015
31. Long, G. V. i wsp. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology* 28: 1631–1639, 2017.
32. Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, i wsp. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 386(9992), 444–451.
33. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Int J Health Policy Manag* 2012;2:41-47.
34. McArthur G. A. et al., Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600E and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323 -32
35. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html>.
36. ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania II (nieoperacyjny) lub IV - analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo® (nivolumab).
37. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikaty DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN.
38. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, wrzesień 2019.  
Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom

- województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2019.
- Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, wrzesień 2018
- Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2018
- Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, wrzesień 2017
39. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki, Statystyka Leków, Programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms>
  40. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
  41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
  42. Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501; Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego: B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) (leczenie adjuwantowe) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5963-51-2019-zlc>  
Keytruda, pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)". <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6104-121-2019-zlc>  
Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 50 mg, 120, kaps.; Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 75 mg, 28, kaps.; Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 50 mg, 28, kaps.; Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 75 mg, 120, kaps.; Mekinist, trametinibum, tabletki powlekane, 0,5 mg, 30, tabl.; Mekinist, trametinibum, tabletki powlekane, 2 mg, 30, tabl., w ramach programu lekowego: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C43) (leczenie adjuwantowe) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5955-52-2019-zlc>
  43. Program lekowy Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
  44. Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab, Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
  45. Regan M. i wsp. Treatment-Free Survival: A Novel Outcome Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition—A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. Supplementary material. J Clin Oncol 37:3350-3358.
  46. Robert C et al. NIWOLumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330, January 22, 2015
  47. Robert C. et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Eng J Med 2015; 372: 2521-32
  48. Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Rogula T. [http://www.mp.pl/download/pdf.php?id\\_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5](http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5), data dostępu 28.07.2015 r.
  49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388.
  50. Ruka W. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
  51. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract 2019; 15.
  52. Rutkowski P., Wysocki P. i wsp. Cutaneous melanoma- diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. Oncol Clin Pract 2015; 11:216-231

53. Schachter J, Ribas A, Long G, i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.
54. ██████████, Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2019  
Supplement to: Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
55. Trepka S, Rutkowski P, Nowecki Z, Słusznik J. Chirurgia w leczeniu czerniaków. *Nowotwory Journal of oncology*. 2010;60(1):1-14.
56. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
57. Weber J. S. et al., NIWOLumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015
58. Wępięć K, Lemański T. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2012. Praca niepublikowana, oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach zlecenia 054/2012.
59. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>; data dostępu 20.09.2016.
60. Wolchok J Chiarion-Sileni V Gonzalez R. i wsp. Overall Survival with Combined NIWOLumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma *N Engl J Med* 2017; 377:1345-1356. [wraz z materiałami dodatkowymi - *Supplementary Appendix Protocol*]
61. Załącznik B.48. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r..
62. Załącznik B.59. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r..
63. Załącznik B.72. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r..
64. Zarządzenie Nr 81/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
65. Zarządzenie Nr 45/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [z późniejszymi zmianami].
66. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami]
67. Zarządzenie NR 160/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej [z późniejszymi zmianami].
68. Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [z późniejszymi zmianami].
69. Zimmer L. i wsp. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma., *European Journal of Cancer* 75 (2017) 47-55.