

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



NIWOLUMAB I RELATLIMAB (OPDUALAG®) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA

Wersja 1.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 13 kwietnia 2023 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	20
1.4. Założenia analizy.....	22
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	24
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	24
2.2. Forma analizy.....	25
2.3. Perspektywa analizy.....	25
2.4. Horyzont czasowy	25
2.5. Populacja docelowa.....	26
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	47
2.7. Zużycie zasobów	54
2.8. Koszty.....	56
2.9. Obliczenia.....	61
2.10. Analiza wrażliwości.....	62
3. WYNIKI ANALIZY	64
3.1. Populacja docelowa.....	64
3.2. Scenariusz istniejący	65
3.3. Scenariusz nowy	65
3.4. Wydatki inkrementalne	67
3.5. Podsumowanie.....	68
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	69
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	69
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	69
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	71
6. OGRANICZENIA	73
7. DYSKUSJA	74
8. BIBLIOGRAFIA	77

9. SPIS ELEMENTÓW.....	80
9.1. Spis tabel.....	80
9.2. Spis wykresów.....	82
9.3. Spis rysunków.....	82
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	83
ANEKS A.	85
A.1. Analiza wrażliwości.....	85
A.2. Populacja docelowa.....	88
■ ■■■■■■■■■■■■.....	93
A.4. Dane z przetargów.....	103

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BRAF	Białko B-Raf
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IPI	Ipilimumab
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Niwolumab
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed Death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
REL	Relatlimab



TTD Czas do przerwania leczenia
(*Time-To-Treatment Discontinuation*)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®, NIV + REL) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsąma perspektywie wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy, począwszy od 1 stycznia 2024 roku. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Opdualag® będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zawierające wskaźniki zapadalności na nowotwory w Polsce. Do określenia odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacyjne wykorzystano odnalezione dane epidemiologiczne oraz [REDAKTOWANE]. Przyjęto, że w kolejnych 4-tygodniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.

W scenariuszu istniejącym założono, że zgodnie ze stanem aktualnym preparat Opdualag® nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rozważanej populacji docelowej w Polsce, a pacjenci będą stosować leczenie immunoterapią anty-PD-1 (niwolumabem w monoterapii, pembrolizumabem w monoterapii oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem) lub terapii celowanej (przy obecnej mutacji BRAF, schematy dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib oraz enkorafenib + binimetynib). W scenariuszu nowym założono, że preparat Opdualag® będzie finansowany w populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43). Rozpowszechnienie NIV + REL w scenariuszu nowym oraz rozkład pozostałych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym wyznaczono w oparciu [REDAKTOWANE].

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania, koszty badań diagnostycznych, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania przed progresją, monitorowania po progresji oraz koszty opieki terminalnej. Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem liczebności populacji docelowej, przyjętego rozpowszechnienia terapii oraz skumulowanych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych wyznaczonych na podstawie danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej (dotyczy schematów: terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu, niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem). W przypadku terapii dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib oraz enkorafenib + binimetynib ze względu na brak odpowiednich danych w analizie ekonomicznej, jak również znikome zastępowanie tych terapii przez NIV + REL (a w konsekwencji ich nieistotny wpływ na wyniki analizy), dla uproszczenia uwzględniono jedynie średnie roczne koszty leków na pacjenta wyznaczone na podstawie statystyk NFZ.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

- **Wyniki**

Populacja

[Redacted content]

Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Scenariusz nowy

[Redacted content]

[Redacted]

Wydatki inkrementalne

[Redacted]

[Redacted]

• **Wnioski końcowe**

Terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu (NIV + REL) to nowa i skuteczna opcja pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdualag® ze środków publicznych spowoduje [Redacted]

[Redacted]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Celem leczenia czerniaka jest, o ile to możliwe, uwolnienie pacjenta od choroby lub zapobieganie jej nawrotowi oraz przedłużenie przeżycia i poprawa jego jakości. U pacjentów, u których całkowite wyleczenie nie jest możliwe, celem postępowania terapeutycznego jest wydłużenie przeżycia oraz poprawa jego jakości, a także łagodzenie objawów choroby [1].

Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem w stopniu I-III jest doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami. W przypadku obecności przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych zalecana jest limfadenektomia, czyli ich usunięcie. Systemowe leczenie uzupełniające z wykorzystaniem immunoterapii anty-PD-1 lub terapii celowanej (przy obecnej mutacji BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV [1].

Systemowe leczenie czerniaka nieoperacyjnego w stopniu III i IV obejmuje immunoterapię przeciwciałami:

- anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii,
- anty-CTLA-4 (ipilimumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem
- anty-LAG-3 (relatlimab) w preparacie złożonym z anty-PD-1 (niwolumab).

Terapia pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRAFV600 polega na stosowaniu inhibitorów BRAF/MEK. Niezależnie od stadium nowotworu, o ile to możliwe, zalecane jest uczestnictwo w badaniach klinicznych [1].

PIERWSZA LINIA LECZENIA SYSTEMOWEGO ZAAWANSOWANEGO, NIEOPERACYJNEGO (III) LUB PRZERZUTOWEGO (IV) CZERNIAKA

Wybór schematu systemowego leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka, powinien być dokonywany w porozumieniu z pacjentem oraz w oparciu o informacje dotyczące:

- obecności chorób współistniejących i stanu sprawności,
- ryzyka toksyczności leczenia oraz potencjalnej tolerancji,
- obecności objawowych przerzutów do mózgu,
- biologii nowotworu (np. duże obciążenie chorobą, szybka progresja, poziom dehydrogenazy mleczanowej) [1].

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że podstawę leczenia zaawansowanego czerniaka stanowi immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu, pembrolizumabu lub skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo potencjalnej poprawy skuteczności leczenia, stosowanie ipilimumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3–4. wg powszechnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W związku z powyższym wytyczne brytyjskie (NICE) wskazują, że terapia skojarzona niwolumabu z ipilimumabem powinna być wdrożona u pacjentów, którzy są świadomi potencjalnej toksyczności oraz ją akceptują, a także nie są obciążeni chorobami współistniejącymi lub procesami autoimmunologicznymi, które zwiększałyby ryzyko zdarzeń niepożądanych. Wytyczne praktyki klinicznej nie preferują wyboru pembrolizumabu lub niwolumabu w monoterapii i terapie te traktowane są jako równorzędne [1].

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji BRAFV600 rekomendowane jest włącznie terapii celowanej z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib) [1].

Nowa immunoterapia w formie preparatu złożonego tj. zawierająca niwolumab (przeciwciało anty-PD-1) oraz relatlimab (przeciwciało anty-LAG-3) została zarejestrowana stosunkowo niedawno – we wrześniu 2022 roku przez EMA i w marcu 2022 roku przez FDA. Obecnie, nowa podwójna immunoterapia jest zalecana jako jeden ze schematów preferowanych przez amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej (NCCN). W przeciwieństwie do wskazania rejestracyjnego EMA, rejestracja FDA nie ogranicza tej terapii do pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <1%, dopuszczając ją niezależnie od braku lub obecności oraz poziomu ekspresji PD-L1, co odzwierciedla także zapis wytycznych NCCN. W wytycznych NCCN terapia złożona niwolumabu i relatlimabu stanowi preferowany schemat leczenia, podobnie jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem, a także terapia skojarzona

niwolumabem z ipilimumabem. Terapie te traktowane są równorzędnie i posiadają tę samą kategorię rekomendacji (kategoria 1) W związku z niedawną rejestracją leku (wrzesień 2020 roku), zidentyfikowane europejskie, brytyjskie i polskie wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają w swoich zaleceniach tej terapii, jednak zostały one opublikowane przed rejestracją terapii w EMA [1].

Ogólnie preferowanymi opcjami terapeutycznymi w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka są immunoterapie i terapie celowane, a chemioterapia jest wzmiankowana w wytycznych praktyki klinicznej wyłącznie w szczególnych przypadkach, gdy żadna z innych metod leczenia nie może być zastosowana u pacjenta [1].

Żadne wytyczne praktyki klinicznej nie przedstawiają związku oceny ekspresji PD-L1 z kierunkiem podejmowanych decyzji terapeutycznych, co prawdopodobnie związane jest z faktem, iż do tej pory analiza ekspresji PD-L1 nie miała istotnego wpływu na wybór terapii. Sytuacja ta może ulec zmianie wraz z pojawieniem się terapii złożonej niwolumabem z relatlimabem, która zarejestrowana jest przez EMA wyłącznie w leczeniu pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <1%. W wytycznych praktyki klinicznej PTOK, NCCN i ESMO wskazano na potrzebę dalszych badań nad oceną przydatności tego biomarkera [1].

METODY LECZENIA DOSTĘPNE W POLSCE

Wśród zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej metod leczenia czerniaka refundowane w Polsce produkty lecznicze obejmują immunoterapię, terapię celowaną i chemioterapię (Tabela 2) [1].

Dostępne metody leczenia czerniaka w Polsce ewoluowały na przestrzeni ostatnich lat wraz z pojawianiem się nowych zarejestrowanych substancji czynnych w tym wskazaniu. Preparaty stosowane w immunoterapii oraz terapii celowanej przed 1 września 2020 roku ujęte były w ramach 3 oddzielnych programów lekowych (B.48, B.59 oraz B.72), które w wyniku przeprowadzonej przez AOTMiT analizy oraz w oparciu o pozytywną opinię Rady Przejrzystości zostały ostatecznie ujednolicone w jeden program lekowy (B.59, Tabela 1) [1–3].

Aktualnie w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” refundowane są następujące terapie (Tabela 3):

- w leczeniu uzupełniającym:
 - niwolumab w monoterapii,
 - pembrolizumab w monoterapii,
 - dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem – u chorych z obecną mutacją BRAF V600,
- w 1. linii leczenia:
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,
- od 1. linii leczenia:
 - niwolumab w monoterapii,
 - pembrolizumab w monoterapii,

- o dabrafenib w skojarzeniu z trametynybem, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynybem lub enkorafenib w skojarzeniu z binimetynybem – u chorych z obecną mutacją BRAF V600 [3].

Dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III stopień) lub przerzutowym (IV stopień) czerniakiem w 1. linii leczenia finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.59 są poniższe terapie:

- niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,
- dabrafenib w skojarzeniu z trametynybem, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynybem lub enkorafenib w skojarzeniu z binimetynybem – wyłącznie u chorych z obecną mutacją BRAF V600 [3].

Ponadto spośród zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej chemioterapii, w leczeniu pacjentów z czerniakiem skóry refundowana jest dakarbazyna, jednak zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowana jest ona wyłącznie w szczególnych przypadkach, gdy żadna z innych metod leczenia nie może być zastosowana u pacjenta [1, 3].

Tabela 1.
Zmiany w programach lekowych dedykowanych leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [2]

Numer pierwotnego programu lekowego (przed 1 września 2020 roku)	Substancja czynna	Data wprowadzenia refundacji	Aktualny program lekowy (od 1 września 2020 roku)
B.59	Ipilimumab	1 marca 2014 roku <i>Zakończenie refundacji w monoterapii w 1. linii leczenia 31 sierpnia 2020 roku</i>	B.59 <i>Wprowadzenie jako ujednoczenie dotychczasowych programów lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka od 1 września 2020 roku</i>
		<i>Zakończenie refundacji w monoterapii w 2. linii leczenia 31 sierpnia 2021 roku</i>	
	Niwolumab*	1 lipca 2016 roku	
Pembrolizumab*	1 lipca 2016 roku		
B.48	Wemurafenib	1 marca 2013 roku <i>Zakończenie refundacji w monoterapii 28 lutego 2017 roku</i>	
	Wemurafenib + kobimetynyb	1 marca 2017 roku	
B.72	Dabrafenib	1 lipca 2015 roku <i>Zakończenie refundacji w monoterapii 28 lutego 2017 roku</i>	
	Dabrafenib + trametynyb*	1 marca 2017 roku	
-	Niwolumab + ipilimumab	-	
-	Enkorafenib + binimetynyb	-	

Kolorem oznaczono substancje czynne, dla których zakończono refundację w monoterapii.
* stosowanie możliwe także w formie leczenia uzupełniającego

Tabela 2.
Status rejestracyjny i refundacyjny substancji wykorzystywanych w leczeniu czerniaka skóry [1, 3]

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Substancje zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej						
Binimetynib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Mektovi	Tabletki powlekane / 15 mg	Rpz	Bezpłatny
Dabrafenib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Tafinlar	Kapsułki twarde / 50, 75 mg	Rpz	Bezpłatny
Enkorafenib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Braftovi	Kapsułki twarde / 50, 75 mg	Rpz	Bezpłatny
Kobimetynib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Cotellic	Tabletki powlekane / 20 mg	Rpz	Bezpłatny
Trametyninib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Mekinist	Tabletki powlekane / 0,5, 2 mg	Rpz	Bezpłatny
Wemurafenib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Zelboraf	Tabletki powlekane / 240 mg	Rpz	Bezpłatny
Ipilimumab	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) w (B.59)	Yervoy	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) / 5 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Niwolumab	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) w (B.59)	Opdivo	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Pembrolizumab	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) w (B.59)	Keytruda	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 25 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Niwolumab+relatlimab	TAK	NIE	-	-	bd	100%
Dakarbazyna	TAK	Czerniak skóry (C.16)	Detimedac	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji / 100, 200, 500, 1 000 mg	Rp	Bezpłatny
Temozolomid	NIE	NIE	-	-	Rp/Rpz	100%

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Inne refundowane substancje w warunkach polskich						
Bleomycyna	NIE	Czerniak skóry (C.3)	Bleomedac	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 15 000 UI/fio kę	Lz	Bezpłatny
Cisplatyna	NIE	Czerniak skóry (C.11)	Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
			Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Cyklofosfamid	NIE	Czerniak skóry (C.13)	Endoxan	Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / 200, 1 000 mg	Lz	Bezpłatny
				Tabletki drażowane / 50 mg	Rp	Bezpłatny
Doksorubicyna	NIE	Czerniak skóry (C.20)	Atriblastina PFS	Roztwór do wstrzykiwań / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Doxorubicin - Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10, 50, 100, 200 mg	Rp	Bezpłatny
			Doxorubicinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Etopozyd	NIE	Czerniak skóry (C.24)	Etoposid - Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50, 100, 200, 400 mg	Rp	Bezpłatny
			Etopozyd Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Ifosfamid	NIE	Czerniak skóry (C.31)	Holoxan	Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / 1, 2 g	Lz	Bezpłatny

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Karboplatyna	NIE	Czerniak skóry (C.6)	Carbomedac	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Carboplatin - Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Carboplatin Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Carboplatin Pfizer	Roztwór do wstrzykiwań / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Melfalan	NIE	Czerniak skóry (C.39)	Alkeran	Tabletki powlekane / 2 mg	Rp	Bezpłatny
Paklitaksel	NIE	Czerniak skóry (C.47)	Paclitaxel Kabi	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Paclitaxel-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Paclitaxelum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Tamoksyfen	NIE	Czerniak skóry (C.52)	Tamoxifen-EGIS	Tabletki / 20 mg	Rp	Bezpłatny
Winkrystyna	NIE	Czerniak skóry (C.61)	Vincristine Teva	Roztwór do wstrzykiwań / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Winorelbina	NIE	Czerniak skóry (C.63)	Navelbine	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
				Kapsułki miękkie / 20, 30 mg	Rp	Bezpłatny
			Navirel	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Neocitec	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Vinorelbine Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Kapsułki miękkie / 20, 30, 80 mg	Rp	Bezpłatny			

KD – kategoria dostępności. Kolorem zielonym oznaczono rejestrację i/lub refundację w czerniaku skóry, a czerwonym brak rejestracji i/lub refundacji.

Tabela 3.

Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” [3]

Substancja czynna	Leczenie uzupełniające	Leczenie systemowe zaawansowanej choroby
Niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV brak lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV brak lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Niwolumab + ipilimumab^a	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Dabrafenib + trametynib	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie czerniaka skóry w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1mm, IIIB, IIIC lub IIID, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz potwierdzenie mutacji BRAF V600 brak stosowania wcześniejszych terapii systemowych w leczeniu czerniaka stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry potwierdzenie mutacji BRAF V600 stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Enkorafenib + binimetynib	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry potwierdzenie mutacji BRAF V600 stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Wemurafenib + kobimetynib	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry potwierdzenie mutacji BRAF V600 stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań

a) Refundacja wyłącznie w 1. linii leczenia.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2023 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] pacjentów (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczebność populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Odsetek	źródło	2023
1. Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	-	KRN [4–25]	4 129
2. Liczba pacjentów w IV stadium zaawansowania w momencie diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3. Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego			
Liczba pacjentów w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego	55,0%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]	[REDACTED]
4. Liczba pacjentów w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium zaawansowanego			
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium zaawansowanego	12,5%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]	[REDACTED]
5. Liczba pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem	-		[REDACTED]
6. Liczba pacjentów kwalifikujący się do I linii leczenia systemowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7. Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%	Tawbi 2022 [28]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	-		[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2023 roku (Tabela 5). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wynoszą około ██████ zł rocznie.

Tabela 5.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	██████

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Opdualag® nie jest finansowany ze środków publicznych. Tym samym przyjmuje się, że liczba pacjentów stosujących ten lek wynosi 0.

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

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Opdualag® jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% [29]. Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 <1%), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (por. rozdz. 2.5). Populacja docelowa jest niemal identyczna z populacją rejestracyjną – obejmuje dodatkowo zawężenie do czerniaka skóry/błon śluzowych, podczas gdy populacja rejestracyjna dotyczy czerniaka bez względu na miejsce występowania.

Ze względu jednak na to, że w ramach klasyfikacji ICD-10 nie ma wyróżnionego osobnego kodu dla czerniaka złośliwego innego niż czerniak skóry, przy szacowaniu liczebności populacji docelowej założono, że w ramach liczby zachorowań podawanej przez Krajowy Rejestr Nowotworów dla kodu C.43 Czerniak złośliwy skóry raportowano czerniaka we wszystkich lokalizacjach (skórnych i pozaskórnych). Ponadto na dalszych etapach obliczeń konserwatywnie nie stosowano dodatkowego zawężenia do czerniaka skóry/błon śluzowych.

Zgodnie z powyższym przyjęto, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, jest równa aktualnej liczebności populacji docelowej (por. rozdz. 1.2.2), tj. ██████ pacjentów (Tabela 6).

Tabela 6.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [30] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki względem leków w istniejących grupach:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania,
2. podobna skuteczność,
3. podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Aktualnie preparat Opdualag® nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu [3]. Ponadto nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłby lek o tej samej nazwie międzynarodowej (tj. preparat zawierający skojarzenie niwolumabu i relatlimabu) lub innej nazwie międzynarodowej, przy jednoczesnym podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do preparatu złożonego niwolumabu i relatlimabu. Nie istnieje również grupa limitowa, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do preparatu złożonego niwolumabu i relatlimabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej [31] wykazano, że stosowanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do alternatywnych terapii leczenia czerniaka, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej. W analizie założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdzie się lek Opdualag®.

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką Ministerstwa Zdrowia w tym zakresie. Poniżej zestawiono substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)* wraz grupą limitową, do której należą. Dla każdej z przedstawionych substancji czynnych zawartych w osobnych preparatach dedykowana jest oddzielna grupa limitowa bez względu na refundowane wskazanie (Tabela 7) [3].

Tabela 7.
Grupy limitowe dla leków z programu lekowego B.59

Substancja czynna	Grupa limitowa
Binimetynib	1214.0, Binimetynib
Kobimetynib	1158.0, Kobimetynib
Dabrafenib	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafen b
Enkorafenib	1213.0, Enkorafenib
Ipilimumab	1124.0, Ipilimumab
Niwolumab	1144.0, Niwolumab
Pembrolizumab	1143.0, Pembrolizumab
Trametynib	1157.0, Trametynib
Wemurafenib	1108.0, Wemurafen b

W ramach programu lekowego B.59 aktualnie brak jest dostępnych preparatów będących skojarzeniem dwóch lub więcej substancji czynnych, tak jak to ma miejsce w przypadku interwencji ocenianej będącej skojarzeniem niwolumabu i relatlimabu zawartym w jednym preparacie. W tabeli poniżej (Tabela 8) zestawiono wszystkie grupy limitowe dla leków refundowanych w ramach programów lekowych będących skojarzeniem co najmniej dwóch substancji czynnych. Dla każdego takiego leku dedykowana jest oddzielna grupa limitowa [3]. W związku z powyższym utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdzie się lek Opdualag® jest zgodne ze stosowaną praktyką Ministerstwa Zdrowia dla preparatów złożonych refundowanych w ramach programów lekowych.

Tabela 8.
Grupy limitowe dla leków zawierających skojarzenie co najmniej dwóch substancji czynnych

Substancja czynna	Grupa limitowa
Iwakaftor + lumakaftor	1216.1, Iwakaftor, lumakaftor
Iwakaftor + tezakaftor	1216.2, Iwakaftor, tezakaftor
Iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor	1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor
Ledipasvirum + sofosbuvirum	1135.3, Leki przeciwwirusowe - ledipaswir, sofosbuwir
Levodopum + carbidopum	1162.0, Lewodopa, karbidopa
Sofosbuvirum + velpatasvirum	1135.6, Leki przeciwwirusowe: sofosbuwir, velpataswir
Sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum	1135.7, Leki przeciwwirusowe - sofosbuwir, velpataswir, woksylaprewir
Trifluridinum + tipiracilum	1196.0, Trifluridyna, tipiracil

W świetle powyższych argumentów utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparat Opdualag® jest zatem uzasadnione i zgodne z istniejącą praktyką Ministerstwa Zdrowia.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2024 roku do 31 grudnia 2025 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą płatnika i pacjentów.
- Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono w oparciu o dane raportowane na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), wyniki [REDAKTOWANE] oraz odnalezione dane epidemiologiczne.
- Rozpowszechnienie NIV + REL w scenariuszu nowym oraz rozkład pozostałych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym wyznaczono w oparciu o [REDAKTOWANE]
- Arkusze kalkulacyjne analizy wpływu na budżet znajdują się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego (*BIA Settings, BIA Calcs, BIA Results*).
- Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej dla NIV + REL, NIV, PEMBR oraz NIV + IPI uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, koszty badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania przed progresją, koszty monitorowania po progresji, koszt kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną.
- W przypadku terapii dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib oraz enkorafenib + binimetynib ze względu na brak odpowiednich danych w analizie ekonomicznej, jak również znikome zastępowanie tych terapii przez NIV + REL (a w konsekwencji ich nieistotny wpływ na wyniki analizy), dla uproszczenia uwzględniono jedynie średnie roczne koszty leków na pacjenta wyznaczone na podstawie statystyk NFZ.
- W analizie przyjęto, że w 13 kolejnych 4-tygodniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.
- Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem liczebności populacji docelowej, przyjętego rozpowszechnienia oraz skumulowanych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych wyznaczonych na podstawie danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

W poniższej tabeli (Tabela 9) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 9.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencja
Dane populacyjne	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	KRN	[4–25]
	Parametry określające kryteria kwalifikacji do populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	Tawbi 2022	[28]
Rozpowszechnienie	Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie zasobów	Dawkowanie NIV + REL oraz immunoterapii	Analiza ekonomiczna	[32]
	Częstość zdarzeń niepożądanych		
Koszty	Niwolumab + Relatlimab	Dane Wnioskodawcy	–
	Koszty leków stosowanych w immunoterapii	Sprawozdania z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	[33]
	Koszty terapii inhibitorami BRAF/MEK	Statystyki NFZ	[34]
	Koszty podania leków		
	Koszty badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1		
	Koszt monitorowania przed progresją i po progresji	Analiza ekonomiczna	[32]
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
	Koszty kolejnych linii		
Koszty opieki terminalnej			

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla NIV + REL w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry/błon śluzowych w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ekspresją PD-L1 $< 1\%$.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2024 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na 13 cykli 4-tygodniowych.
3. Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) określono na podstawie wyników [REDAKTOWANE]
4. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego poszczególnych schematów leczenia, w tym brak refundacji preparatu Opdualag® we wnioskowanym wskazaniu.
5. Na podstawie [REDAKTOWANE] określono przewidywane rozpowszechnienie NIV + REL w populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia jego refundacji ze środków publicznych w Polsce (scenariusz nowy).
6. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z NIV + REL oraz pozostałymi schematami leczenia. Uwzględniono również koszty podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania przed progresją, koszty monitorowania po progresji, koszt kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną.
7. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem NIV + REL oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w czasie pomiędzy stanami „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”, wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Uwzględniono również odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach na podstawie krzywych czasu do przerwania leczenia (TTD).
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2024–2025:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego,
 - tj. w przypadku braku finansowania NIV + REL ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;

- b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV + REL ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [35], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania NIV + REL oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. W związku z tym wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z tego względu pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że NIV + REL będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach PL począwszy od

1 stycznia 2024 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [36] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [30], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

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

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
11. [Redacted]
- [Redacted].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w dwojaki sposób:

- na podstawie dostępnych danych NFZ – rozdz. 2.5.1,

- na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych – rozdz. 2.5.2.

2.5.1. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W pierwszym wariantcie oszacowania liczebności populacji docelowej skorzystano z dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach obecnie dostępnych programów lekowych dla zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych.

Leczenie czerniaka w ramach programach lekowych w Polsce dostępne jest od marca 2013 roku. Do chwili obecnej nastąpił szereg zmian w zakresie finansowania leczenia w tym wskazaniu – stopniowo włączane były do refundacji nowe schematy leczenia, rozszerzono wskazania refundacyjne do leczenia adiuwantowego, część schematów utraciła refundację, a ponadto zmieniała się liczba dostępnych programów lekowych [2]. Poniżej przedstawiono historię refundacji leków w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych:

- Od marca 2013 r. do września 2020 r. dostępny był program lekowy B.48. W ramach tego programu od marca 2013 r. do lutego 2017 r. finansowano monoterapię wemurafenibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry z potwierdzeniem mutacji BRAF V600. Od marca 2017 do września 2020 r. refundowana była natomiast terapia skojarzona wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka z potwierdzeniem mutacji BRAF V600 [2].
- Od lipca 2015 r. do września 2020 r. dostępny był program lekowy B.72. W ramach tego programu od lipca 2015 r. do lutego 2017 r. finansowano monoterapię dabrafenibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry z potwierdzeniem mutacji BRAF V600. Od marca 2017 r. do września 2020 r. w ramach tego programu refundowana była natomiast terapia skojarzona dabrafenibem z trametynibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka z potwierdzeniem mutacji BRAF V600 [2].
- Od marca 2014 r. dostępny jest w Polsce program lekowy B.59, w ramach którego
 - od marca 2014 r. do września 2021 r. refundowana była monoterapia ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych,
 - od lipca 2016 r. refundowane są monoterapie niwolumabem i pembrolizumabem stosowane w monoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych,
 - od września 2020 r. refundowana jest terapia skojarzona niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych,

- o od września 2020 r. refundowane jest leczenie skojarzone enkorafenibem z binimetynibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry z potwierdzeniem mutacji BRAF V600,
- o we wrześniu 2020 r. nastąpiło połączenie programów B.48 i B.72 z programem B.59, w wyniku którego terapia wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem oraz terapia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry z potwierdzeniem mutacji BRAF V600 (uprzednio finansowane w ramach programów B.48 i B.72) zaczęły być refundowane w ramach programu B.59. Tym samym programy B.48 i B.72 zostały zlikwidowane.
- o od stycznia 2021 r. refundowane jest leczenie uzupełniające czerniaka skóry lub błon śluzowych z zastosowaniem monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem oraz terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem [2].

Aktualnie poziom ekspresji PD-L1<1% nie stanowi ograniczenia do stosowania dla żadnego ze schematów refundowanych w powyższych programach lekowych.

Zidentyfikowano dwa źródła danych o liczbie pacjentów leczonych w ramach powyższych programów lekowych leczenia czerniaka:

- dane z Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia raportowane na stronie IkarPro [33],
- Statystyki NFZ dotyczące leków w programach lekowych [34].

DANE Z UCHWAŁ RADY NFZ

W ramach Uchwał Rady NFZ dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w poszczególnych programach lekowych publikowane są co pół roku i prezentują liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w poszczególnych pełnych latach kalendarzowych oraz I półroczach. Dane z Uchwał Rady NFZ dla poszczególnych substancji czynnych refundowanych w ramach programów B.48, B.72 oraz B.59 zebrane na stronie IkarPro [33] zaprezentowano poniżej (Tabela 10, Tabela 11).

Tabela 10.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.59, B.48, B.72 w poszczególnych latach 2016-2022

Substancja czynna	Kod	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Program lekowy B.59.								
WEMURAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000076	0	0	0	0	116	103	74
IPILIMUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000086	166	93	120	173	218	344	507
DABRAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000100	0	0	0	0	365	585	669

Substancja czynna	Kod	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
NIVOLUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000109	134	397	541	623	731	1182	1515
PEMBROLIZUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000112	148	355	352	134	2	0	0
TRAMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000122	0	0	0	0	356	578	662
COBIMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000123	0	0	0	0	91	80	52
PEMBROLIZUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000148	0	0	223	523	576	727	800
BINIMETINIB – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000183	0	0	0	0	25	222	291
ENCORAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000186	0	0	0	0	25	222	291
Program lekowy B.48.								
WEMURAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000076	296	207	210	207	178	0	0
COBIMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000123	0	121	181	180	152	0	0
Program lekowy B.72.								
DABRAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000100	224	325	387	507	500	0	0
TRAMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000122	0	257	380	493	487	0	0

Tabela 11.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.59, B.48, B.72 w poszczególnych półroczach 2016-2022

Substancja czynna	Kod	I półrocze 2016	I półrocze 2017	I półrocze 2018	I półrocze 2019	I półrocze 2020	I półrocze 2021	I półrocze 2022
Program lekowy B.59.								
WEMURAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000076	0	0	0	0	0	100	69
IPILIMUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000086	159	43	51	93	89	205	253
DABRAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000100	0	0	0	0	0	441	521
NIVOLUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000109	0	260	348	458	518	806	1035

Substancja czynna	Kod	I półrocze 2016	I półrocze 2017	I półrocze 2018	I półrocze 2019	I półrocze 2020	I półrocze 2021	I półrocze 2022
PEMBROLIZUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000112	0	224	285	83	3	0	0
TRAMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000122	0	0	0	0	0	435	516
COBIMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000123	0	0	0	0	0	77	47
PEMBROLIZUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	5.08.09.0000148	0	0	0	357	420	535	615
BINIMETINIB – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000183	0	0	0	0	0	121	195
ENCORAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000186	0	0	0	0	0	121	195
Program lekowy B.48.								
WEMURAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000076	222	166	153	163	163	0	0
COBIMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000123	0	55	123	137	133	0	0
Program lekowy B.72.								
DABRAFENIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000100	124	226	280	353	448	0	0
TRAMETINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	5.08.09.0000122	0	138	272	340	435	0	0

Sposób prezentacji danych o liczbie pacjentów w programie obejmuje jedynie całkowitą liczbę pacjentów leczonych w danym roku lub I półroczu poszczególnymi substancjami czynnymi. Brak jest również przedstawienia całkowitej liczby pacjentów leczonych w programie. Nie jest zatem możliwe na ich podstawie wyodrębnienie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi substancjami ani liczby nowych pacjentów w programie lekowym w danym roku kalendarzowym. Całkowita liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w danym roku zawiera, poza pacjentami rozpoczynającymi leczenie, pacjentów kontynuujących leczenie z poprzednich lat. Powyższe dane nie pozwalają na oszacowanie liczebności populacji docelowej (brak możliwości wyodrębnienia liczby pacjentów pierwszoliniowych z zaawansowanym czerniakiem rozpoczynających leczenie w danym roku), nie zostały zatem uwzględnione w dalszych obliczeniach.

DANE ZE STATYSTYK NFZ

Dane w ramach Statystyk NFZ [34] pozwalają na wygenerowanie liczby pacjentów leczonych w danym programie lekowym w dowolnym przedziale czasowym uwzględniającym miesiące od stycznia 2017 do grudnia 2021. Dane prezentują całkowitą liczbę pacjentów leczonych w danym programie oraz w podziale na substancje czynne.

W celu wyznaczenia liczby nowych pacjentów leczonych daną substancją / leczonych w danym programie lekowym, w pierwszej kolejności wyznaczono skumulowane liczebności pacjentów w okresach od stycznia 2017 do kolejnych miesięcy okresu 2017-2021 (tj. styczeń 2017, styczeń 2017 – luty 2017, styczeń 2017 – marzec 2017, aż do styczeń 2017 – grudzień 2021) dla substancji:

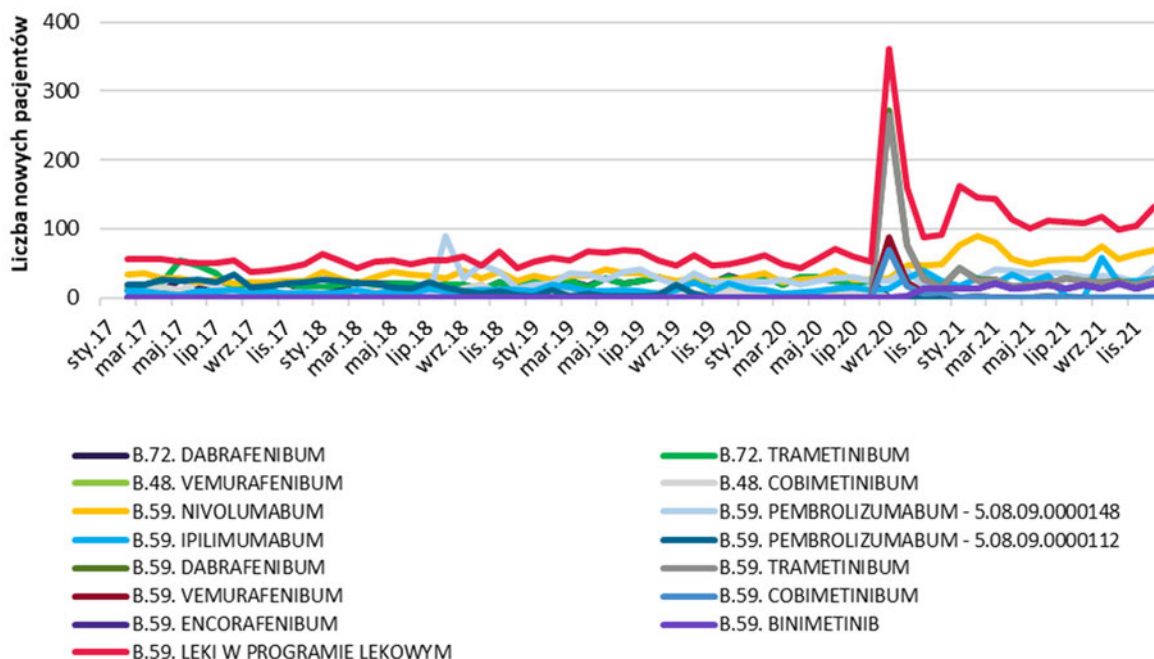
- pembrolizumab w ramach programu lekowego B.59,
- niwolumab w ramach programu lekowego B.59,
- ipilimumab w ramach programu lekowego B.59,
- dabrafenib w ramach programów lekowych B.72 i B.59,
- trametynib w ramach programów lekowych B.72 i B.59,
- enkorafenib w ramach programu lekowego B.59,
- binimetynib w ramach programu lekowego B.59,
- wemurafenib w ramach programów lekowych B.48 i B.59,
- kobimetynib w ramach programów lekowych B.48 i B.59

oraz dla łącznej liczby pacjentów w poszczególnych programach lekowych B.59, B.48 i B.72.

Następnie wyznaczono różnicę pomiędzy liczebnościami w tych przedziałach czasowych, uzyskując liczbę nieuwzględnionych w poprzednim okresie pacjentów, czyli pacjentów nowych w ramach danego programu lekowego lub w ramach leczenia daną substancją (np. różnica pomiędzy liczbą pacjentów w okresach styczeń 2017 – luty 2017 oraz styczeń 2017 – marzec 2017 generowała liczbę nowych pacjentów w marcu 2017). Uzyskane w ten sposób liczby zobrazowano na poniższym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1.

Liczba nowych pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w programach lekowych B.59, B.48 i B.72



Dla okresu do września 2020 roku dostępne były dwa programy lekowe dla terapii inhibitorami BRAF/MEK oraz jeden program lekowy dla immunoterapii. Istnienie trzech równoległych programów uniemożliwia wyznaczenie liczby nowych pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo, ponieważ pacjenci w trakcie procesu terapeutycznego mogli przechodzić między poszczególnymi programami i być liczeni na powyższym wykresie dwukrotnie. W szczególności pacjent leczony w I linii immunoterapią, a w II linii terapią inhibitorami BRAF/MEK (lub w I linii terapią inhibitorami BRAF/MEK a w II linii immunoterapią) na powyższym wykresie jest uwzględniony zarówno jako nowy pacjent w ramach programu B.59, jak również jako nowy pacjent w ramach programu B.48 / B.72. Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości wyszczególnienia linii terapii pacjenta i wyodrębnienia tylko pacjentów na I linii leczenia.

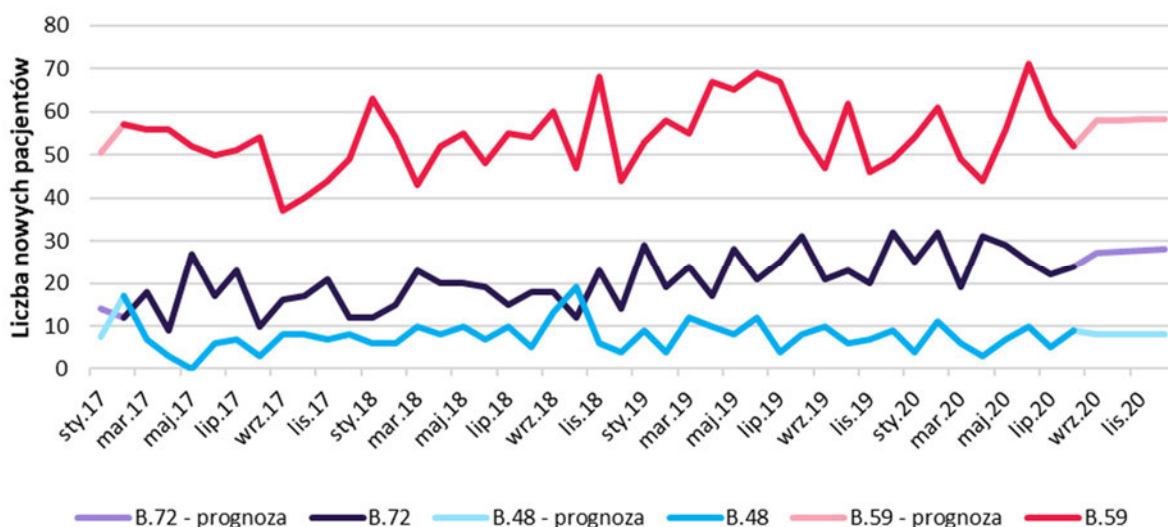
Na powyższym wykresie obserwowany jest jednorazowy wzrost liczby pacjentów we wrześniu-październiku 2020 r. Wynika to z połączenia się we wrześniu 2020 r. trzech dostępnych programów lekowych w jeden – B.59. W rezultacie pacjenci leczeni przed wrześniem 2020 r. w ramach programu B.48 / B.72 od września 2020 r. kontynuują leczenie w ramach programu B.59. Powoduje to zaburzenie obrazu liczby pacjentów nowych leczonych daną substancją, ponieważ pacjenci przechodzący z programu B.48 / B.72 do programu B.59 są liczeni zgodnie z powyższą metodyką jako pacjenci nowi (pacjenci tacy są w istocie nowymi pacjentami w programie B.59). Na podstawie dostępnych danych brak jest możliwości wykluczenia pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu B.59 uprzednio rozpoczęte w innym programie. Ponadto od stycznia 2021 r. w ramach programu B.59 refundowane jest leczenie uzupełniające czerniaka skóry lub błon śluzowych z zastosowaniem monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem oraz terapii skojarzonej dabrafenibem

z trametynibem [2]. Dostępne dane NFZ podają liczbę pacjentów leczonych łącznie, bez wyszczególnienia, czy dana substancja została podana w ramach leczenia zaawansowanego czerniaka czy w ramach leczenia uzupełniającego. Podsumowując, od września 2020 roku w ramach Statystyk NFZ nastąpiło zaburzenie informacji o nowych pacjentach w programach lekowych oraz brak możliwości wyodrębnienia jedynie raka zaawansowanego ze względu na połączenie wcześniej dostępnych programów lekowych oraz refundację od stycznia 2021 leczenia uzupełniającego czerniaka w ramach programu lekowego. Dlatego w dalszych oszacowaniach korzystano jedynie z danych NFZ do sierpnia 2020 r.

W celu uzyskania danych pełnorocznych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z wykresu powyżej (Wykres 1), dla stycznia 2017 oraz okresu wrzesień-grudzień 2020 r. dokonano ekstrapolacji liniowej liczby nowych pacjentów na podstawie danych z okresu luty 2017 – sierpień 2020 r. (liczba pacjentów w styczniu 2017 r. raportowana w statystykach NFZ obejmowała również pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich). Podejście takie pomija zmiany zachodzące od września 2020 i zakłada, że wejście nowych terapii (jak np. terapii NIV + IPI we wrześniu 2020 roku) nie będzie miało wpływu na ogólną liczbę pacjentów w programach lekowych. Ze względu na mnogość refundowanych schematów w leczeniu czerniaka można przyjąć, że w przypadku braku rozpoczęcia refundacji nowej terapii, pacjent kwalifikujący się do leczenia systemowego stosował będzie leczenie innym, refundowanym schematem.

Na poniższym wykresie (Wykres 2) przedstawiono liczbę nowych pacjentów leczonych w ramach programów B.59, B.48 oraz B.72, bez zawężenia do poszczególnych substancji czynnych.

Wykres 2.
Miesięczna liczba nowych pacjentów w programach lekowych B.59, B.72, B.48 w okresie styczeń 2017 – grudzień 2020 – Statystyki NFZ



Liczbę nowych pacjentów w poszczególnych programach lekowych w kolejnych miesiącach okresu 2017-2020 zsumowano do liczebności rocznych. Poniżej przedstawiono uzyskaną w ten sposób liczbę

nowych pacjentów rozpoczynających immunoterapię lub terapię inhibitorami BRAF/MEK (w tym I i II linię) w leczeniu czerniaka w latach 2017-2020. Liczby nowych pacjentów okresie 2021–2025 wyznaczono na podstawie regresji logarytmicznej zastosowanej do danych rocznych okresu 2017-2020 (Tabela 12).

Tabela 12.
Roczna liczba nowych pacjentów w programach lekowych B.59, B.72, B.48 – dane na podstawie Statystyk NFZ

Parametr	Dane NFZ				Prognoza logarytmiczna				
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów rozpoczynających immunoterapię w ramach PL B.59 (w tym I i II linię)	596	643	693	678	708	720	730	739	747
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię inhibitorami BRAF/MEK w ramach PL B.48 lub B.72 (w tym I i II linię)	278	313	389	404	425	443	458	471	482
Razem	874	956	1 082	1 083	1 133	1 163	1 188	1 210	1 229

Kryteria kwalifikacji do programu B.72 nie wykluczały pacjentów po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BRAF [2]. Ponadto wytyczne PTOK [37] dopuszczają stosowanie terapii inhibitorami BRAF/MEK w I i \geq III linii leczenia u tego samego pacjenta. Z tego względu programy B.72 i B.48 potencjalnie mogą uwzględniać dublujących się pacjentów. Dlatego na dalszym etapie obliczeń skupiono się na liczbie pacjentów leczonych immunoterapią zgodnie z danymi z programu B.59. Liczba nowych pacjentów w tym programie na powyższym wykresie uwzględnia unikatowych pacjentów. Jednocześnie, jak wspomniano wcześniej, liczba ta nie jest zawężona do pacjentów pierwszoliniowych, ponieważ jako nowi pacjenci są tu również uwzględnieni pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami BRAF/MEK w programach B.72 i B.48, którzy rozpoczynają kolejną linię leczenia z zastosowaniem immunoterapii.

Liczba pacjentów rozpoczynających w ramach PL B.59 wyznaczona w tabeli powyżej obejmuje pacjentów rozpoczynających I lub II linię leczenia immunoterapią. Zgodnie ze strukturą przechodzenia pacjentów z populacji docelowej na kolejne linie leczenia z podziałem na pacjentów z mutacją BRAF oraz bez mutacji BRAF oraz przyjmując odsetki na poszczególnych etapach oszacowań zgodne z wynikami [REDACTED]

[REDACTED] (por. rozdz. A.3) wyznaczono, że [REDACTED] wszystkich pacjentów z populacji docelowej będzie stosowało immunoterapię na którymkolwiek z etapów leczenia (w I lub II linii) (Rysunek 1).

Na podstawie poniższych obliczeń przyjęto zatem, że liczba pacjentów rozpoczynających immunoterapię w ramach programu lekowego B.59 w danym roku kalendarzowym będzie stanowić [REDACTED] liczebności populacji docelowej bez uwzględnienia zawężenia do PD-L1<1% (aktualnie poziom ekspresji PD-L1 nie stanowi ograniczenia do stosowania niwolumabu, pembrolizumabu lub schematu niwolumab + ipilimumab) w tym roku. Podejście takie zakłada równocześnie, że przejście pomiędzy

poszczególnymi liniami leczenia następuje w ciągu tego samego roku kalendarzowego, co jest pewnym uproszczeniem, ale nie powinno mieć wielkiego wpływu na otrzymane wartości.

Po nałożeniu na wyznaczone w ten sposób liczebności odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1<1% (wynoszącego [redacted] na podstawie badania Tawbi 2022 [28]) otrzymano liczebność populacji docelowej na poziomie [redacted] pacjentów w roku 2024 oraz [redacted] pacjentów w roku 2025 (Tabela 13).

Rysunek 1.

Odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących immunoterapię w I lub II linii - [redacted]

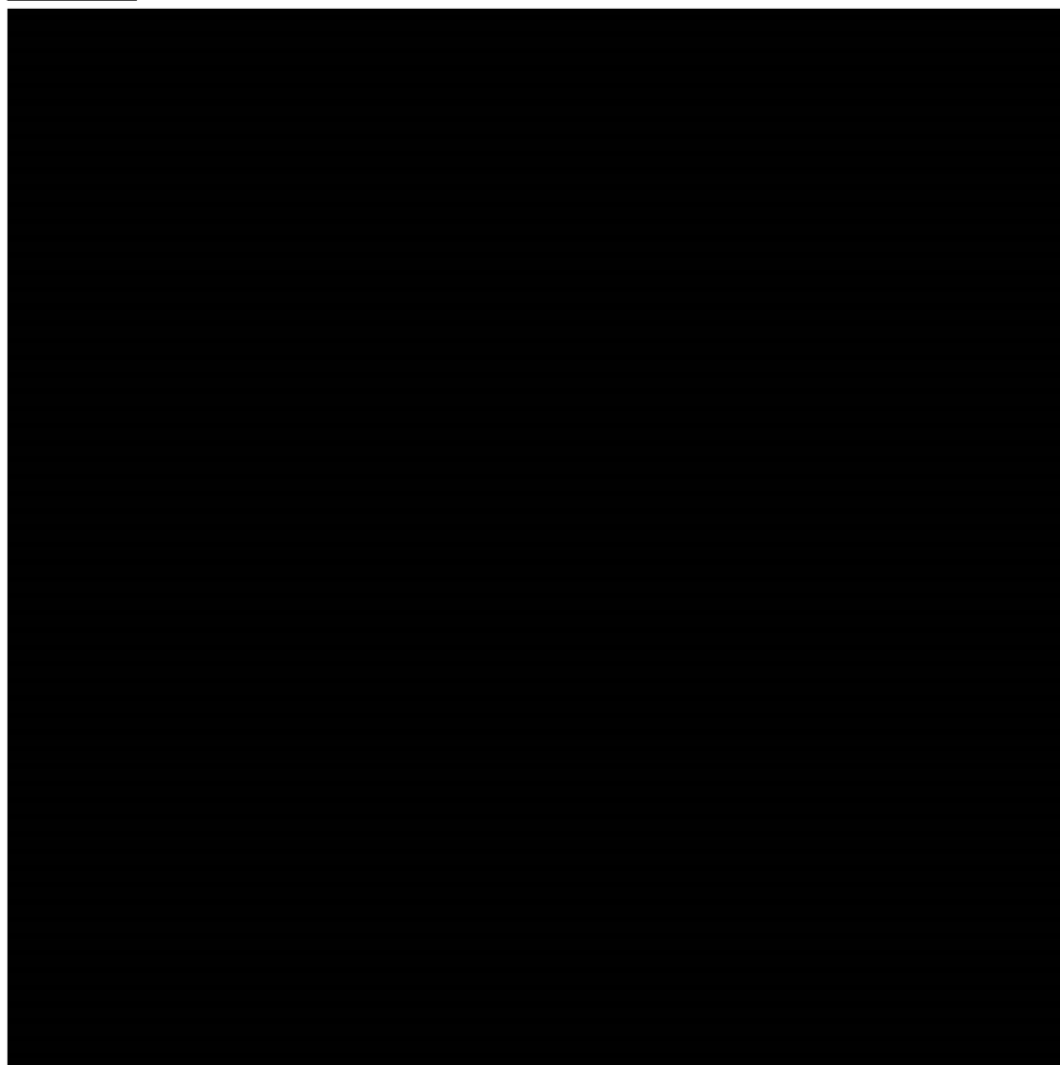


Tabela 13.
Liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych NFZ

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Źródło
Liczba pacjentów rozpoczynających immunoterapię w ramach PL B.59 (w tym I i II linii)	693	678	708	720	730	739	747	Statystyki NFZ [34] (por. Tabela 12)
Odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących immunoterapię w I lub II linii				[redacted]				[redacted] (por. Rysunek 1)

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Źródło
Liczebność populacji docelowej bez zawężenia do PD-L1	■	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%				59,0%				Tawbi 2022 [28]
Liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■	■	■	

Obliczenia liczebności populacji docelowej opisane w niniejszym rozdziale wiążą się z ograniczeniami związanymi ze strukturą i dostępnością odpowiednich danych NFZ oraz koniecznością przyjęcia pewnych założeń. Dlatego liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych ze Statystyk NFZ została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości (wariant P1).

2.5.2. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych

Ze względu na brak odpowiednich danych NFZ pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej, w ramach analizy podstawowej liczebność populacji docelowej została określona na podstawie danych epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej (por. rozdz. A.2) oraz na podstawie



Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych przeprowadzono w etapach wyszczególnionych poniżej:

1. Wyznaczono liczbę nowych pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych.
2. Wyznaczono liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w stadium IV.
3. Wyznaczono liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego.
4. Wyznaczono liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w I lub II stadium, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego.
5. Wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego.
6. Wyznaczono liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych z ekspresją PD-L1 w komórkach guza < 1%.

2.5.2.1. ZACHOROWALNOŚĆ NA CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO SKÓRY I BŁON ŚLIZOWYCH

W oparciu o dane opublikowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) dotyczące zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C.43) w Polsce obejmujące lata 1999-2020 [4–25] oszacowano liczbę nowych przypadków czerniaka złośliwego skóry w latach 2021-2025 wśród pacjentów w wieku 10 i więcej lat. Populacja docelowa obejmuje pacjentów w wieku od 12 roku życia, jednak ze względu na sposób raportowania danych przez KRN konserwatywnie przyjęto wiek od 10 lat. Dodatkowo pacjentów w wieku 10-14 lat jest nie wiele w związku z tym powyższe założenie nie wpłynie istotnie na wyniki.

W poniższej tabeli zestawiono zachorowania w dwóch grupach wiekowych: 10-14 lat oraz 15 lat i więcej (Tabela 14).

Tabela 14.
Zachorowania na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C.43) w wieku 10+ lat – dane KRN [4–25]

Rok	10-14 lat			15+ lat			Łącznie 10+ lat		
	Kobiety	Mężczyźni	Razem	Kobiety	Mężczyźni	Razem	Kobiety	Mężczyźni	Razem
1999	0	0	0	887	715	1 602	887	715	1 602
2000	0	0	0	960	769	1 729	960	769	1 729
2001	2	1	3	951	802	1 753	953	803	1 756
2002	3	0	3	1 006	822	1 828	1 009	822	1 831
2003	1	0	1	1 080	902	1 982	1 081	902	1 983
2004	0	0	0	1 024	902	1 926	1 024	902	1 926
2005	0	0	0	1 204	984	2 188	1 204	984	2 188
2006	1	1	2	1 100	996	2 096	1 101	997	2 098
2007	1	0	1	1 135	1 059	2 194	1 136	1 059	2 195
2008	0	1	1	1 234	1 051	2 285	1 234	1 052	2 286
2009	0	0	0	1 376	1 186	2 562	1 376	1 186	2 562
2010	0	0	0	1 349	1 195	2 544	1 349	1 195	2 544
2011	0	0	0	1 375	1 266	2 641	1 375	1 266	2 641
2012	1	0	1	1 692	1 389	3 081	1 693	1 389	3 082
2013	0	0	0	1 613	1 414	3 027	1 613	1 414	3 027
2014	2	2	4	1 609	1 493	3 102	1 611	1 495	3 106
2015	1	0	1	1 820	1 777	3 597	1 821	1 777	3 598
2016	0	0	0	1 971	1 695	3 666	1 971	1 695	3 666
2017	4	2	6	1 984	1 793	3 777	1 988	1 795	3 783
2018	2	1	3	1 960	1 734	3 694	1 962	1 735	3 697
2019	0	2	2	1 937	1 746	3 683	1 937	1 748	3 685
2020	1	1	2	1 679	1 564	3 243	1 680	1 565	3 245

Przy uwzględnieniu założenia, że w kolejnych latach liczba nowych zachorowań wzrastała wg trendu liniowego, oszacowano liczbę nowych zachorowań do roku 2025 (Tabela 15). Liczbę nowych rozpoznanych czerniaka złośliwego skóry w latach 2024-2025 wśród pacjentów od 12. roku życia (utożsamioną jako liczbę zachorowań wśród pacjentów od 10. roku życia) oszacowano odpowiednio na 4 239 oraz 4 349 osoby.

Tabela 15.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry wśród pacjentów od 12. r.ż. w latach 2021-2024

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry	3 910	4 019	4 129	4 239	4 349

Ze względu na to, że w ramach klasyfikacji ICD-10 nie ma wyróżnionego osobnego kodu dla czerniaka złośliwego błon śluzowych, w analizie podstawowej założono, że pacjenci ci raportowani są w ramach kodu *C.43 Czerniak złośliwy skóry*.

W ramach analizy wrażliwości (wariant P2) testowano założenie, że dane KRN raportują wyłącznie zachorowania na czerniaka złośliwego skóry. W analizie BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27] odnalezionej na stronie AOTMiT dotyczącej leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjnego) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, odsetek pacjentów z czerniakiem złośliwym błon śluzowych zaczerpnięto z publikacji Michalska-Jakubus 2006 [38], w której podano rozkład pacjentów z czerniakiem w zależności od umiejscowienia na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów w latach 1987-2003. W publikacji podano, że wśród wszystkich czerniaków 91,0% to czerniaki skóry, 2,2% to czerniaki błon śluzowych a 6,8% pozostałe czerniaki (Tabela 16).

Tabela 16.
Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka – Michalska-Jakubus 2006 [38]

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek
Skóra, w tym:	91,00%
kończyny dolne	32,60%
tułów	31,60%
kończyny górne	14,90%
głowa i szyja	11,10%
inne	9,80%
Pozaskórne – błona śluzowa, w tym:	2,20%
okolica anogenitalna	67,60%
nosogardło, krtań i zatoki	29,10%
żołądek	3,28%
Pozaskórne – inne, w tym:	6,80%

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek
spojówki oka i gałka oczna	96,70%
centralny układ nerwowy	3,30%

Na podstawie tych odsetków oraz liczby zachorowań na czerniaka złośliwego skóry z KRN (Tabela 15) oszacowano liczbę zachorowań na czerniaka złośliwego błony śluzowej (Tabela 17).

Tabela 17.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego błony śluzowej w latach 2024-2025* – wariant P2 analizy wrażliwości

Parametr	2024	2025
Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego błony śluzowej	102	105

*liczba zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w danym roku x (2,2%/91,0%)

Liczbę nowych rozpoznań czerniaka złośliwego błon śluzowych w latach 2024-2025 wśród pacjentów od 12. roku życia oszacowano odpowiednio na 102 oraz 105 osób. Powyższe założenie nie wpłynie istotnie na wynik analizy, ponieważ pacjentów z czerniakiem złośliwym błon śluzowych jest nie wiele (2,2% z wszystkich czerniaków).

2.5.2.2. STADIUM ZAAWANSOWANIA CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO W MOMENCIE DIAGNOZY

Rozkład stadiów zaawansowania czerniaka złośliwego w momencie diagnozy został przedstawiony w publikacjach odnalezionych w ramach przeszukania danych epidemiologicznych – Ługowska 2012 [39], Hawro 2010 [40] oraz Kuciel-Lisecka 2011 [41]. Szczegóły dotyczące wyników przeszukania przedstawiono w aneksie (por. rozdz. A.2.1).

Badanie Ługowska 2012 przedstawia wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2012 roku w czterech ośrodkach klinicznych w Polsce (Warszawa, Kraków, Poznań) dotyczące pacjentów w III/IV stadium czerniaka, m.in. stadiów zaawansowania czerniaka z podziałem na stadium operacyjne i nieoperacyjne. W badaniu tym raportowano, iż w momencie diagnozy 70% stanowią pacjenci w stadiach zaawansowania w stopniu I-II. Z kolei u 25% pacjentów stwierdza się stadium III choroby, z czego 10% dotyczy pacjentów z rakiem operacyjnym, a 15% dotyczy pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Zatem czerniak złośliwy w nieoperacyjnym stadium III stanowi 60% (15%/25%) czerniaków w III stadium zaawansowania. 5% stanowią pacjenci w stadium zaawansowania IV.

Hawro 2010 prezentuje dane dotyczące zaawansowania czerniaka złośliwego skóry pochodzące z kart zgłoszenia w Dolnośląskim Rejestrze Nowotworów w latach 2000-2004 oraz 2008-2009. Według publikacji, po wykluczeniu pacjentów z brakiem informacji o stadium zaawansowania, w momencie diagnozy u 49,21%–59,74% pacjentów stwierdzono stadium I lub II, u 17,46%–23,96% pacjentów stwierdzono stadium III, natomiast u odpowiednio 33,33% i 16,29% stwierdzono stadium IV.

Publikacja Kuciel-Lisecka 2011 przedstawia analizę danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. W badaniu wskazano, że w momencie diagnozy stadium I, II, III i IV miało odpowiednio 18,03%, 22,32%, 22,32% i 37,34% pacjentów, po wykluczeniu pacjentów z brakiem informacji o stadium zaawansowania.

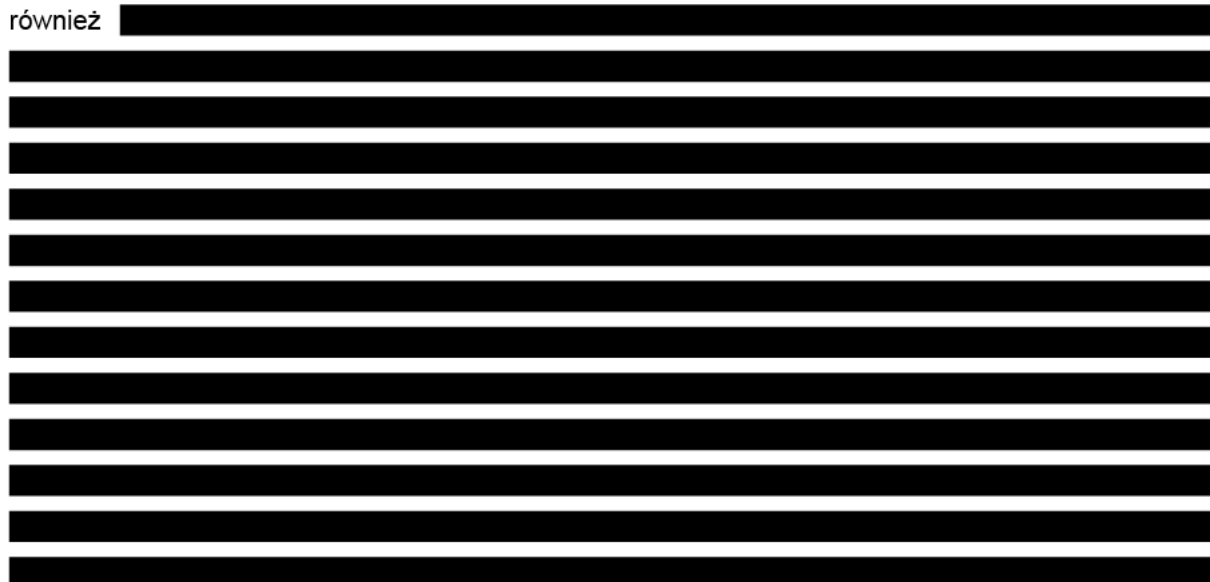
Tabela 18.
Stadium zaawansowania czerniaka złośliwego w momencie diagnozy – polskie dane literaturowe

Stadium zaawansowania	Ługowska 2012 [39]	Hawro 2010 [40]*		Kuciel-Lisecka 2011 [41]*
	2010-2012	2000-2004	2008-2009	1996-2007
Liczba pacjentów w badaniu	-	bd	348	251
Stadium I	30,00%	49,21%	59,74%	18,03%
Stadium II	40,00%			22,32%
Stadium III, z podziałem na:	25,00%	17,46%	23,96%	22,32%
operacyjny	10,00%	-	-	-
nieoperacyjny	15,00%	-	-	-
Stadium IV	5,00%	33,33%	16,29%	37,34%

*wartości przeskalowane do 100% po wykluczeniu pacjentów z nieznanym stadium zaawansowania
 bd – brak danych

Najbardziej aktualnym źródłem danych dotyczącym rozkładu pacjentów z czerniakiem na stadia zaawansowania w momencie diagnozy jest publikacja Ługowska 2012. Jest to ponadto jedyna publikacja prezentująca rozkład pacjentów na stadium III operacyjne i nieoperacyjne.

Rozkładu stadiów zaawansowania czerniaka złośliwego w momencie diagnozy został określony również



(Tabela 19).

Tabela 19.

PODSUMOWANIE

Odnalezione publikacje Ługowska 2012 [39], Hawro 2010 [40] oraz Kuciel-Lisecka 2011 [41] prezentują dane sprzed 10-20 lat, dlatego istnieje ryzyko, iż nie są aktualne, a prezentowany w nich podział na stadia zaawansowania choroby może odbiegać od obecnego poziomu diagnozowania czerniaka złośliwego w Polsce. Dlatego w analizie podstawowej rozkład ze względu na stadium zaawansowania choroby ustalono zgodnie z [redacted]. W analizie wrażliwości (wariant P3) przetestowano rozkład wyznaczony w oparciu o dane z publikacji Ługowska 2012 [39] (publikacja przedstawia najnowsze opublikowane dane).

Tabela 20.

Rozkład ze względu na stadium zaawansowania czerniaka złośliwego w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie

Stadium zaawansowania nowotworu	Stadium I-II	Stadium III	Stadium IV	Źródło
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza wrażliwości (wariant P3)	70,0%	25,0%	5,0%	Ługowska 2012 [39]

2.5.2.3. PROGRESJA DO STADIUM ZAAWANSOWANEGO Z NIŻSZYCH STADIÓW CHOROBY

Do populacji docelowej będą kwalifikować się chorzy, u których stwierdzono zaawansowanego czerniaka złośliwego w momencie diagnozy oraz chorzy, którzy zostali zdiagnozowani w niższych stadiach choroby, u których w kolejnych miesiącach / latach nastąpiła progresja z niższych stadiów choroby do stadium zaawansowanego.

W ramach przeprowadzonego przeszukania w bazie Medline (przez Pubmed) [42] i Głównej Bibliotece Lekarskiej (GBL) [43] (por. rozdz. A.2.1) nie odnaleziono badań, w których raportowano by dane o występowaniu progresji czerniaka złośliwego.

Na stronie AOTMiT [44] odnaleziono dwie analizy – BIA Braftovi®/Mektovi® 2018 [45] dotyczącą leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 oraz BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27] dotyczącą leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjnego) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

W analizie BIA Braftovi®/Mektovi® 2018 na podstawie publikacji opisującej wyniki raportu przeprowadzonego na zlecenie NIHR (*National Institute for Health Research*) dotyczącej leczenia wemurafenibem i kobimetynibem wcześniej nie leczonych pacjentów z mutacją BRAF V600 (publikacja niedostępna), założono, że odsetek pacjentów z wtórnie przerzutowym czerniakiem wynosi 10% - u 10% spośród pacjentów z czerniakiem, zdiagnozowanych pierwotnie we wcześniejszych stadiach zaawansowania, dojdzie do przerzutów (dane z NIHR w trakcie przygotowywania niniejszej analizy nie były już dostępne).

W analizie BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 skorzystano z wyników konsultacji z ekspertem klinicznym opublikowanych w innej analizie wpływu na budżet. Przedstawiono schemat z zaznaczoną ścieżką przebiegu choroby w polskiej praktyce klinicznej dla populacji chorych na czerniaka, na podstawie którego wśród pacjentów z czerniakiem zdiagnozowanych w stadiach bez przerzutów do węzłów chłonnych dojdzie do przerzutów u 10-15%, natomiast u pacjentów zdiagnozowanych pierwotnie w stadiach z zajęciem węzłów chłonnych dojdzie do przerzutów u 40-70%. W analizie na tej podstawie założono, że do przerzutów dojdzie u 12,5% pacjentów w stadium I i II oraz u 55% pacjentów ze stwierdzonym III stadium zaawansowania. Zwrócono jednak uwagę na to, że polskie dane epidemiologiczne (Ługowska 2012 [39]) wskazują, że u 60% pacjentów w stadium III występuje czerniak nieoperacyjny (25% spośród wszystkich czerniaków diagnozuje się w stadium III zaawansowania, gdzie 15% dotyczy czerniaka nieoperacyjnego; patrz rozdz. 2.5.2.1, Tabela 18), co jest wartością większą od wartości podanej przez klinycystów (55%). W analizie BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 przyjęto zatem, że wartość 60% stanowi pełną grupę pacjentów w III stadium zaawansowania w populacji docelowej.

W poniższej tabeli zestawiono odnalezione dane dotyczące progresji do stadium zaawansowanego z niższych stadiów choroby (Tabela 21).

Tabela 21.
Progresja do stadium zaawansowanego z niższych stadiów choroby – czerniak złośliwy

Parametr	BIA Braftovi®/Mektovi® 2018 [45]		BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]
	Dane z raportu NIHR	Opinia eksperta	Założenie przy uwzględnieniu danych z publikacji Ługowska 2012 [39]
Odsetek pacjentów w I lub II stadium, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego	10%	12,5% (średnia z zakresu 10–15%)	-
Odsetek pacjentów w stadium III, u których wystąpią przerzuty	-	55,0% (średnia z zakresu 40–70%)	60,0%

PODSUMOWANIE

W analizie podstawowej przyjęto na podstawie opinii eksperta opublikowanej w analizie BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27], że u 12,5% pacjentów w stadium I-II nastąpi progresja do stadium zaawansowanego.

W przypadku stadium III, zgodnie z opinią ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym 45% (= 11,3% / 25,0%) pacjentów w stadium III stanowią pacjenci nieoperacyjni, a 55% (= 13,8% / 25,0%) stanowią pacjenci operacyjni. Jedynymi dostępnymi danymi w zakresie progresji pacjentów ze stadium III do stadium zaawansowanego jest opinia eksperta z analizy BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27], że u 55% pacjentów ze stwierdzonym III stadium zaawansowania wystąpią przerzuty. Biorąc pod uwagę, że odsetek ten jest wyższy od przyjętego w niniejszej analizie odsetka pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym wśród pacjentów w stadium III w momencie diagnozy, założono, że 55,0% pacjentów w stadium III to pacjenci w stadium III nieoperacyjnym w momencie diagnozy lub tacy, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego w późniejszym okresie.

W ramach wariantu P3 analizy wrażliwości, w którym zgodnie z poprzednim rozdziałem rozkład pacjentów przyjęto na podstawie publikacji Ługowska 2012 [39], przyjęto podejście jak w analizie BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 i założono, że odsetek pacjentów w stadium III nieoperacyjnym przyjęty na podstawie badania Ługowska 2012 (patrz rozdz. 2.5.2.1) stanowi pełną grupę pacjentów w stadium III zaawansowania, którzy zakwalifikują się do stosowania terapii NIV + REL.

Tabela 22.
Progresja do stadium zaawansowanego z niższych stadiów choroby – dane uwzględnione w analizie

Stadium zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy	Stadium I-II	Stadium III	Źródło
Analiza podstawowa	12,5%	55,0%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27] – opinia eksperta
Analiza wrażliwości (wariant P3)	12,5%*	60,0%	Ługowska 2012 [39]

*wartość jak w analizie podstawowej

W analizie założono, że progresja do stadium zaawansowanego będzie następować w tym samym roku kalendarzowym, w którym została postawiona diagnoza. Ze względu na rosnący trend zachorowań na czerniaka w Polsce (por. rozdz. 2.5.2.1) podejście takie można uznać za konserwatywne.

2.5.2.4. PACJENCI KWALIFIKUJĄCY SIĘ DO I LINII LECZENIA SYSTEMOWEGO

Odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry/błon śluzowych, którzy kwalifikują się do I linii leczenia systemowego wyznaczono na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Odsetek został określony [REDAKTOWANE] (Tabela 23).

Tabela 23.

2.5.2.5. POZIOM EKSPRESJI PD-L1 <1%

W ramach przeszukania badań epidemiologicznych (por. rozdz. A.2.1) nie odnaleziono polskich danych na temat ekspresji PD-L1 wśród chorych na czerniaka złośliwego. W związku z tym dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet – wyniki badań raportujących odsetek chorych na czerniaka złośliwego z ekspresją PD-L1 <1% przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.

Poziom ekspresji PD-L1 <1% u pacjentów z czerniakiem – odnalezione publikacje

Źródło	N	PD-L1 < 1%	Opis
Carlino 2018 [46]	821	18,27%	Badanie kliniczne KEYNOTE-006 – pacjenci z zaawansowanym czerniakiem leczeni PEMBRO lub IPI; nie więcej niż jedna wcześniejsza terapia systemowa.
Morrison 2018 [47]	298	67,11%	Pacjenci z przerzutowym czerniakiem po resekcji, przed leczeniem ICI (ang. immune checkpoint inhibitor; immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych).
Madore 2015 [48]	46	23,91%	Pacjenci z progresją do stadium IV, wcześniej nie leczeni immunoterapią.
Schaper-Gerhardt 2018 [49]	83	59,04%	Pacjenci z czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600; ocena ekspresji PD-L1 przed rozpoczęciem terapii anty-BRAF.
	58	41,38%	Pacjenci z czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600; ocena ekspresji PD-L1 po rozpoczęciu terapii anty-BRAF.
Tawbi 2022 [28]	714	58,96%	Badanie kliniczne RELATIVITY-047 - REL + NIV vs. NIV; wcześniej nie leczeni pacjenci z przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem.
Wolchok 2017 [50]	566	42,4%	Badanie kliniczne CheckMate 067 – wcześniej nieleczeni pacjenci z zaawansowanym czerniakiem.

Jedynie 3 badania spośród powyższych to badania obserwacyjne (Morrison 2018, Madore 2015 i Schaper-Gerhardt 2018). Zidentyfikowane badania obserwacyjne przeprowadzone w Niemczech, Stanach Zjednoczonych i Australii prezentują zróżnicowane dane, zgodnie z którymi ekspresja PD-L1 <1% obserwowana jest u 24–67% pacjentów z czerniakiem. Należy jednak zaznaczyć, że badania różniły się pod względem liczebności oraz populacji, co mogło mieć wpływ na znaczne rozbieżności w raportowanych odsetkach pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu (publikacja Tawbi 2022 [28]), ekspresję PD-L1 <1% potwierdzono u 59,0% chorych włączonych do badania.

W niniejszej analizie odsetek chorych na czerniaka złośliwego z ekspresją PD-L1 <1% przyjęto na podstawie badania klinicznego RELATIVITY-047 opisanego w publikacji Tawbi 2022 [28] (tj. 59,0%), ponieważ populacja pacjentów z tego badania jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy.

W analizie założono konserwatywnie, że 100% pacjentów spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego będzie testowanych w kierunku oceny ekspresji PD-L1 w celu umożliwienia terapii NIV + REL.

2.5.2.6. PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej (Tabela 25) przedstawiono kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej uwzględnionej w analizie podstawowej.

Tabela 25.
Liczebność populacji docelowej w 2024 i 2025 roku – analiza podstawowa

Parametr	Odsetek	źródło	2024	2025
1. Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	-	KRN [4–25]	4 239	4 349
2. Liczba pacjentów w IV stadium zaawansowania w momencie diagnozy	■	■	■	■
3. Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego				
Liczba pacjentów w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	■	■	■	■
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego	55,0%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]	■	■
4. Liczba pacjentów w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium zaawansowanego				
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	■	■	■	■
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium zaawansowanego	12,5%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]	■	■
5. Liczba pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem	-		■	■
6. Liczba pacjentów kwalifikujący się do I linii leczenia systemowego	■	■	■	■
7. Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%	Tawbi 2022 [28]	■	■
Liczebność populacji docelowej	-		■	■

2.5.3. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości. Kolejne etapy oszacowań w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie (por. rozdz. A.2.2.1 i A.2.2.2).

Tabela 26.
Liczebność populacji docelowej na lata 2024 i 2025 – wartości przyjęte w ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości

Wariant analizy		2024	2025
Analiza podstawowa		■	■
Analiza wrażliwości – wariant P1	Liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych ze Statystyk NFZ dla programów lekowych	■	■
Analiza wrażliwości – wariant P2	Uwzględnienie korekty danych KRN o odsetek dla czerniaka błon śluzowych	■	■
Analiza wrażliwości – wariant P3	Uwzględnienie wartości parametrów na podstawie publikacji Ługowska 2012	■	■

Dodatkowo w ramach niniejszego rozdziału przeprowadzono uproszczone obliczenia na podstawie dostępnych danych NFZ w celu dodatkowej walidacji. W pierwszej wersji obliczeń za punkt wyjściowy obrano liczbę pacjentów rozpoczynających immunoterapię w programie lekowym B.59 na podstawie danych ze statystyk NFZ (w tym I i II linię) (por. rozdz. 2.5.1, Tabela 12). Na powyższą liczbę nałożono odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Należy oczekiwać, że liczebność pacjentów w populacji docelowej niniejszej analizy nie będzie niższa niż uzyskane w powyższy sposób wartości.

W drugiej wersji obliczeń za punkt wyjściowy obrano liczbę pacjentów rozpoczynających immunoterapię lub terapię inhibitorami BRAF/MEK w programach lekowych B.59, B.48 lub B.72 na podstawie danych ze statystyk NFZ (w tym I i II linię) (por. rozdz. 2.5.1, Tabela 12). Podobnie jak poprzednio, na tę liczbę nałożono odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Ten wariant oszacowań zakłada, że pacjentów kwalifikujących się do leczenia NIV + REL, bez uwzględnienia kryterium ekspresji PD-L1<1%, nie może być wyższa niż liczba wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programów lekowych leczenia czerniaka.

Uzyskane na podstawie powyższej metodyki liczebności (Tabela 27) porównano z liczebnością populacji docelowej przyjętą w niniejszej analizie na podstawie danych epidemiologicznych (por. rozdz. 2.5.2, Tabela 26). [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 27.
Uproszczone oszacowanie liczebności docelowej na podstawie danych NFZ

Parametr	2024	2025	Źródło
Uproszczone oszacowanie liczebności docelowej na podstawie liczby nowych pacjentów na immunoterapii			
Liczba pacjentów rozpoczynających immunoterapię (w tym I i II linię)	739	747	Statystyki NFZ [34]
Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%		Tawbi 2022 [28]
Populacja docelowa	436	441	
Uproszczone oszacowanie liczebności docelowej na podstawie liczby nowych pacjentów na immunoterapii oraz terapii inhibitorami BRAF/MEK			
Liczba pacjentów rozpoczynających immunoterapię lub terapię inhibitorami BRAF/MEK (w tym I i II linię)	1 210	1 229	Statystyki NFZ [34]
Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%		Tawbi 2022 [28]
Populacja docelowa	713	725	

2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji NIV + REL w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie.

2.6.1. Występowanie mutacji w genie BRAF

Rozkład stosowanych terapii wśród pacjentów z populacji docelowej zgodnie z [REDAKTOWANE] zależy od obecności mutacji w genie BRAF (por. rozdz. A.3).

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na obecność i brak mutacji w genie BRAF poszukiwano odsetka pacjentów z mutacją w genie BRAF wśród chorych na czerniaka w stadium zaawansowanym. W wyniku przeszukania baz danych medycznych Medline (przez PubMed [42]) oraz GBL [43] odnaleziono 4 publikacje raportujących powyższy odsetek wśród polskich pacjentów z czerniakiem zaawansowanym (Tabela 28). W zestawieniu uwzględniono również badanie kliniczne RELATIVITY-047 (publikacja Tawbi 2022 [28]), ponieważ populacja pacjentów z tego badania jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy

Tabela 28.
Występowanie mutacji w genie BRAF u pacjentów z czerniakiem – dane literaturowe

Źródło	N	BRAF+	Opis
Ługowska 2012 [39]	-	45,00%	Badanie ankietowe przeprowadzone w 2012 roku w 4 głównych centrach onkologicznych w Polsce (Warszawa, Kraków, Poznań) dotyczące pacjentów w III/IV stadium czerniaka.
Gos 2014 [51]	103	53,40%	Warszawa, Łódź, Villejuif (Francja), Rotterdam (Holandia), 1992-2010; pacjenci w stadium III.
Czarnecka 2019 [52]	253	52,96%	Warszawa, 2015-2018; pacjenci z czerniakiem, którzy rozpoczęli terapię pierwszej linii.
Cybulska-Stopa 2020 [53]	287 ^a	54,68%	Kraków, 2013 – 2019; pacjenci z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium III/IV, leczeni przynajmniej jedną linią.
Tawbi 2022 [28]	714	38,52%	Badanie kliniczne RELATIVITY-047 - NIV + REL vs. NIV; wcześniej nie leczeni pacjenci z przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem.

a) status mutacji BRAF nieznany u 9 pacjentów

Odsetek pacjentów diagnozowanych z czerniakiem, u których występuje mutacja BRAF, został określony również [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] pacjentów diagnozowanych z czerniakiem występuje mutacja BRAF (Tabela 29).

Tabela 29.

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

PODSUMOWANIE

W analizie podstawowej odsetek pacjentów diagnozowanych z czerniakiem, u których występuje mutacja BRAF ██████████ ██████████. W analizie wrażliwości przetestowano odsetki minimalne i maksymalne spośród odnalezionych, tj. Tawbi 2022 [28] oraz Cybulska-Stopa 2020 [53] (warianty BRAF1 i BRAF2). Dodatkowo w ramach wariantu P3 uwzględniającego dostępne wartości parametrów populacyjnych z publikacji Ługowska 2012 (por. rozdz. 2.5.2.2, 2.5.2.3), odsetek pacjentów z mutacją BRAF przyjęto również na podstawie tego badania (Tabela 30).

Tabela 30.
Występowanie mutacji w genie BRAF u pacjentów z czerniakiem – dane uwzględnione w analizie

Wariant	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Źródło
Analiza podstawowa	██████	██████	████████████████████
Analiza wrażliwości (wariant P3)	45,00%	55,00%	Ługowska 2012 [39]
Analiza wrażliwości (wariant BRAF1)	38,52%	61,48%	Tawbi 2022 [28]
Analiza wrażliwości (wariant BRAF2)	54,68%	45,32%	Cybulska-Stopa 2020 [53]

2.6.2. Scenariusz istniejący

Rozkład stosowanych terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym (tj. w przypadku braku refundacji niwolumabu i relatlimabu) ustalono zgodnie z ██████████ ██████████

Tabela 31.
Rozkład terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF w scenariuszu istniejącym – ██████████ ██████████

████████████████████	████████████████████				
	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████	████████

Finalnie rozkład terapii w scenariuszu istniejącym ustalono na podstawie rozkładu w zależności od obecności mutacji w genie BRAF [redacted] oraz odsetka występowania tej mutacji (por. rozdz. 2.6.1). W ramach wariantów P3, BRAF1 i BRAF2 analizy wrażliwości, zgodnie z poprzednim rozdziałem, odsetek występowania mutacji w genie BRAF przyjęto odpowiednio na podstawie publikacji Ługowska 2012 [39], Cybulska-Stopa 2020 [53] oraz Tawbi 2022 [28]. Zestawienie częstości stosowania poszczególnych terapii przyjętych w analizie podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Rozkład terapii w scenariuszu istniejącym – wartości przyjęte w analizie

Schemat	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – wariant P3	Analiza wrażliwości – wariant BRAF1	Analiza wrażliwości – wariant BRAF2
Niwolumab + relatlimab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab w monoterapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niwolumab w monoterapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niwolumab + ipilimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wemurafenib + kobimetynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dabrafenib + trametynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Enkorafenib + binimetynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.3. Scenariusz nowy

Rozkład stosowanych terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym (tj. w sytuacji po rozpoczęciu refundacji niwolumabu i relatlimabu) ustalono zgodnie z [redacted]

Tabela 33.
Rozkład terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF w scenariuszu nowym – wyniki badania ankietowego

Schemat	2024 rok*					2025 rok				
	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF
Pembrolizumab w monoterapii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Niwolumab + ipilimumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

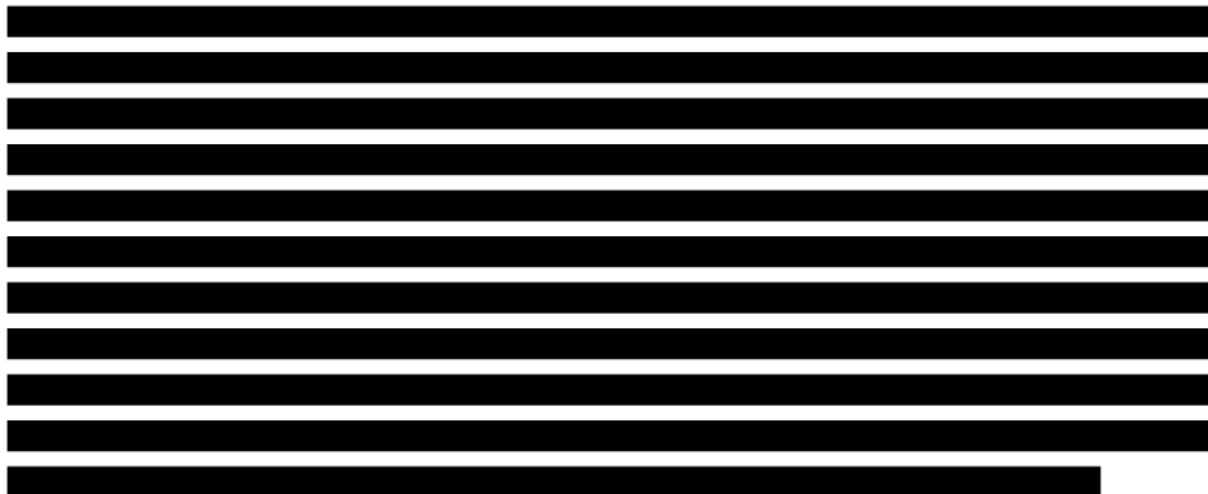
(Tabela 34).

Tabela 34.
Odsetek, jaki terapia NIV+REL przejmuje z poszczególnych terapii w scenariuszu nowym - zmiana względem scenariusza istniejącego

Schemat	2024 rok*		2025 rok	
	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF
Pembrolizumab w monoterapii	■	■	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■	■	■
Niwolumab + ipilimumab	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■

Schemat	2024 rok*		2025 rok	
	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF
Dabrafenib + trametynib	■	■	■	■
Enkorafenib + binimetynib	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■

*Wartości wyznaczone jako połowa wartości z 2025 roku



Ostateczne wartości rozpowszechnienia w zależności od obecności mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35. Rozkład terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF w scenariuszu nowym – wartości przyjęte w analizie

Schemat	2024 rok		2025 rok	
	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF	Obecność mutacji BRAF	Brak mutacji BRAF
Analiza podstawowa				
Niwolumab + relatlimab	■	■	■	■
Pembrolizumab w monoterapii	■	■	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■	■	■
Niwolumab + ipilimumab	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■
Dabrafenib + trametynib	■	■	■	■
Enkorafenib + binimetynib	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant R1)				
Niwolumab + relatlimab	■	■	■	■
Pembrolizumab w monoterapii	■	■	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■	■	■

Schemat	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – wariant R1		Analiza wrażliwości – wariant R2	
	2024	2025	2024	2025	2024	2025
Razem	■	■	■	■	■	■

W ramach wariantów P3, BRAF1 i BRAF2 analizy wrażliwości, zgodnie z poprzednim rozdziałem (por. rozdz. 2.6.1), odsetek występowania mutacji w genie BRAF przyjęto odpowiednio na podstawie publikacji Ługowska 2012 [39], Cybulska-Stopa 2020 [53] oraz Tawbi 2022 [28] (Tabela 37).

Tabela 37.
Rozkład terapii w scenariuszu nowym (analiza wrażliwości: wariant P3, BRAF1, BRAF2) – wartości przyjęte w analizie

Schemat	Analiza wrażliwości – wariant P3		Analiza wrażliwości – wariant BRAF1		Analiza wrażliwości – wariant BRAF2	
	2024	2025	2024	2025	2024	2025
Niwolumab + relatlimab	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab w monoterapii	■	■	■	■	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■	■	■	■	■
Niwolumab + ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■	■	■
Dabrafenib + trametynib	■	■	■	■	■	■
Enkorafenib + binimetynib	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■

2.7. Zużycie zasobów

2.7.1. Dawkowanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu

Dawkowanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [29]. Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Dawkę tę ustalono dla dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.

2.7.2. Dawkowanie immunoterapii

Dawkowanie immunoterapii przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [32] (Tabela 38).

Tabela 38.
Dawkowanie immunoterapii

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania	Źródło
Nivolumab	Nivolumab	480 mg, dożylnie	Dzień 1. co 28 dni	ChPL [54]
Pembrolizumab	Pembrolizumab	2 mg/kg m.c. (max do 200 mg), dożylnie	Dzień 1. co 21 dni	ChPL [55]
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	1 mg/kg m.c., dożylnie dla pierwszych 4rech dawek, następnie 480 mg, dożylnie w monoterapii	Dzień 1. co 21 dni w przypadku pierwszych czterech dawek, następnie dzień 1. co 28 dni	ChPL [54]
	Ipilimumab	3 mg/kg m.c., dożylnie dla pierwszych czterech dawek	Dzień 1. co 21 dni w przypadku pierwszych czterech dawek	

2.7.3. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla immunoterapii przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [32] (Tabela 39).

█ w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib. Należy oczekiwać, że wpływ takiego założenie na wyniki inkrementalne analizy będzie niezauważalny.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane	NIV + REL	NIV	PEMBR	NIV + IPI	Terapie BRAF/MEK
Anemia	█	3,06%	0,00%	█	Brak uwzględnienia
Źródło	█	RELATIVITY-047	KEYNOTE-006	█	

2.8. Koszty

2.8.1. Koszty leków

KOSZT PREPARATU OPDUALAG®

[Redacted content]

Tabela 40.
Koszt preparatu Opdualag®

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

KOSZT IMMUNOTERAPII

W celu wyznaczenia kosztów terapii NIV, NIV + IPI oraz PEMBR, uwzględniono ceny jednostkowe następujących leków:

- pembrolizumab,
- niwolumab,
- ipilimumab.

Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [3], a także na podstawie przetargów oraz danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [33]. Zebrane informacje przedstawiono w poniższych tabelach oraz w załączonym aneksie (rozdz. A.4).

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków wyznaczone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [3] (Tabela 41)

Tabela 41.
Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Pembrolizumab	Keytruda	5901549325126	25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	14 786,77 zł	147,87 zł
Niwolumab	Opdivo	5909991220501	10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	2 683,32 zł	67,08 zł
Niwolumab	Opdivo	5909991220518	10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	6 708,30 zł	67,08 zł
Ipilimumab	Yervoy	5909990872442	5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	14 304,05 zł	286,08 zł
Ipilimumab	Yervoy	5909990872459	5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	57 216,19 zł	286,08 zł

Koszty leków oszacowano również na podstawie raportów o realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie Ikar Pro [33] (Tabela 42). Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych dla danego leku w tym raporcie została określona na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ, natomiast wydatki na dany lek w programie lekowym B.59 oszacowano w oparciu o dane z raportu refundacyjnego (komunikat DGL) i rozkładu liczby rozliczonych jednostek z uchwały pomiędzy programami (jeśli substancja jest refundowana w kilku programach).

Tabela 42.
Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Rok 2022				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 385 240	96 095 153,00	69,37 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 667 677	135 004 057,81	36,81 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	305 092	46 457 655,61	152,27 zł
I półrocze 2022				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	672 450	46 650 281,57	69,37 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 602 388	58 869 607,97	36,74 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	129 529	19 606 435,77	151,37 zł
Rok 2021				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 258 408	94 516 210,50	75,11 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 022 430	115 234 676,40	38,13 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	153 735	32 851 292,91	213,69 zł
I półrocze 2021				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	523 750	36 322 413,76	69,35 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 219 992	44 769 762,92	36,70 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	91 769	18 628 430,75	202,99 zł

Koszty leków określono także na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2022 roku – dane zamieszczone w załączonym aneksie (rozdz. A.4).

W tabeli poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków na podstawie wszystkich dostępnych źródeł danych (Tabela 43).

Tabela 43.
Podsumowane średnie koszty leków za mg

Substancja	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL - dane NFZ				Przetargi (2022)
		2022 rok	I półrocze 2022	2021 rok	I półrocze 2021	
Pembrolizumab	147,87 zł	69,37 zł	69,37 zł	75,11 zł	69,35 zł	143,64 zł
Niwolumab	67,08 zł	36,81 zł	36,74 zł	38,13 zł	36,70 zł	67,08 zł
Ipilimumab	286,08 zł	152,27 zł	151,37 zł	213,69 zł	202,99 zł	286,08 zł

Stosując podejście konserwatywne ostatecznie przyjęto najniższe koszty leków określone na podstawie raportów o realizacji programów lekowych (Dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowane na stronie Ikar Pro). Jednocześnie przyjęto najbardziej aktualne dane z tego źródła, tj. koszty z 2022 roku (Tabela 44)

Tabela 44.
Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Pembrolizumab	69,37 zł	Dane ze sprawozdań z działalności NFZ [33]
Niwolumab	36,81 zł	
Ipilimumab	152,27 zł	

Kompilując wyżej ustalone ceny poszczególnych substancji czynnych z przyjętym dawkowaniem (rozdz. 2.7.2) oszacowano średni koszt każdego ze schematów na pojedynczą dawkę schematu (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty schematów uwzględnione w analizie

Schemat	Leki	Koszt / dawkę	Koszt / 4 tygodnie
Niwolumab monoterapia	Niwolumab	17 668 zł	17 668 zł
Niwolumab + Ipilimumab	Indukcja Niwolumab + ipilimumab	35 788 zł	47 718 zł
	Terapia podtrzymująca Niwolumab	17 668 zł	17 668 zł
Pembrolizumab monoterapia	Pembrolizumab	10 059 zł	13 412 zł

KOSZT TERAPII INHIBITORAMI BRAF/MEK

Zgodnie z udziałami poszczególnych terapii w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym, NIV + REL będzie zastępował głównie immunoterapię, a udział poszczególnych terapii z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK praktycznie się nie zmieni (por. rozdz. 2.6). Ze względu na brak odpowiednich danych o efektywności terapii inhibitorami BRAF/MEK oraz znikomy wpływ kosztów tych terapii na inkrementalne wydatki niniejszej analizy wpływu na budżet, w obliczeniach przyjęto uproszczone koszty terapii dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib. W tym celu wykorzystano dane ze statystyk NFZ dotyczących leków w programach lekowych [34]. Na podstawie wydatków NFZ na poszczególne leki w programie B.59 oraz całkowitej liczby pacjentów leczonych danymi lekami w roku 2021 wyznaczono średnioroczny koszt / pacjenta dla każdej z rozważanej substancji czynnych, które następnie przeliczono na koszt 4-tygodniowy (Tabela 46). Tak wyznaczone średnie koszty pozwalają w pewnym stopniu uwzględnić przerywanie leczenia wśród pacjentów stosujących te terapie.

Tabela 46.
Wyznaczenie kosztu leków / pacjenta / cykl 4-tygodniowy – statystyki NFZ

Nazwa substancji czynnej	Kwota refundacji NFZ w 2021 roku [zł]	Liczba pacjentów leczonych w 2021 roku	Średnioroczny koszt / pacjenta [zł]	Koszt / pacjenta / cykl 4-tygodniowy [zł]
DABRAFENIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	66 280 973	584	113 495	8 730,37

Nazwa substancji czynnej	Kwota refundacji NFZ w 2021 roku [zł]	Liczba pacjentów leczonych w 2021 roku	Średnioroczny koszt / pacjenta [zł]	Koszt / pacjenta / cykl 4-tygodniowy [zł]
ENCORAFENIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	16 300 034	222	73 424	5 647,97
VEMURAFENIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	7 858 233	103	76 294	5 868,73
TRAMETINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	7 406 723	577	12 837	987,43
BINIMETINIB - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	5 480 534	222	24 687	1 899,01
COBIMETINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4 772 913	80	59 661	4 589,34

Na podstawie powyższych kosztów wyznaczono średni koszt poszczególnych schematów z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK / pacjenta / cykl 4-tygodniowy (Tabela 47). Koszty te zostały naliczone w kolejnych cyklach modelu BIA w całym horyzoncie czasowym analizy dla każdego pacjenta rozpoczynającego daną terapię.

Tabela 47.
Koszt terapii inhibitorami BRAF/MEK / pacjenta / cykl 4-tygodniowy

Schemat	Koszt / pacjenta / cykl 4-tygodniowy
Wemurafenib + kobimetynib	10 458 zł
Dabrafenib + trametynib	9 718 zł
Enkorafenib + binimetynib	7 547 zł

2.8.2. Pozostałe koszty

Pozostałe dane kosztowe dla immunoterapii uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [32]. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

[REDAKTOWANE] (por. rozdz. 2.6), w niniejszej analizie nie uwzględniono kategorii kosztowych innych niż koszty leków dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib. Założenie takie nie ma istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Tabela 48.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa		Moment naliczania kosztów	NIV + REL	NIV	PEMBR	NIV + IPI	Terapie BRAF/MEK
Analiza podstawowa							
Koszt podania leku		Przy każdym podaniu	663,94 zł	663,94 zł	663,94 zł	663,94 zł	–
Badanie diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1		Jednorazowo na początku leczenia	3 502 zł	–	–	–	–
Monitorowanie	Przed progresją	W każdym 4-tygodniowym cyklu	382,42 zł		–		
	Po progresji		171,15 zł		–		
Zdarzenia niepożądane	Anemia	Jednorazowo na początku leczenia	3 201,29 zł		–		
Kolejne linia terapii	Koszty leków	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	36 375 zł	37 353 zł	36 375 zł	37 353 zł	–
	Koszty podania		2 055 zł	2 012 zł	2 055 zł	2 012 zł	–
	Dodatkowe koszty monitorowania		915 zł	941 zł	915 zł	941 zł	–
Opieka terminalna		Jednorazowo w chwili zgonu	9 518,62 zł		–		
Analiza wrażliwości – wariant BRAF1							
Kolejna linia terapii	Koszty leków	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	31 439 zł	32 253 zł	31 439 zł	32 253 zł	–
	Koszty podania		2 224 zł	2 187 zł	2 224 zł	2 187 zł	–
	Dodatkowe koszty monitorowania		786 zł	807 zł	786 zł	807 zł	–
Analiza wrażliwości – wariant BRAF2							
Kolejna linia terapii	Koszty leków	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	41 754 zł	42 909 zł	41 754 zł	42 909 zł	–
	Koszty podania		1 872 zł	1 821 zł	1 872 zł	1 821 zł	–
	Dodatkowe koszty monitorowania		1 056 zł	1 087 zł	1 056 zł	1 087 zł	–

2.9. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- w analizie przyjęto, że rok obejmuje 13 cykli po 28 dni,
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN, [REDACTED] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych,

- udziały terapii w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku utrzymania stanu aktualnego, określono na podstawie [REDACTED]
- udziały terapii w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu (Opdualag®) w ramach proponowanego programu lekowego, określono na [REDACTED]
- przyjęto, że w kolejnych 4-tygodniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie,
- wydatki w populacji docelowej oszacowano na podstawie uwzględnionych w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych, danych o efektywności oraz zużycia zasobów. W ramach analizy BIA wyznaczono skumulowane na koniec roku kalendarzowego koszty w zależności od cyklu rozpoczęcia terapii dla danej grupy pacjentów, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia.
- W analizie podstawowej uwzględniono założenia analizy ekonomicznej opracowane w wariantcie podstawowym, bez dyskontowania. W analizie wrażliwości BIA testowano uwzględnienie scenariuszy analizy ekonomicznej, które generują najmniejsze (wariant AE1) i największe (wariant AE2) inkrementalne koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.
 - W wariantcie AE1 uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej dla scenariusza analizy wrażliwości, w którym przyjęto [REDACTED] krzywych określających czas trwania terapii (TTD) u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV ([REDACTED]). Wyboru odpowiedniej opcji krzywych TTD dokonać na zakładce *Survival* w załączonym pliku obliczeniowym.
 - W wariantcie AE2 uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej dla scenariusza analizy wrażliwości, w którym przyjęto [REDACTED] dla krzywych określających przeżycie wolne od progresji u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV (w analizie podstawowej przyjęto [REDACTED]). Wyboru odpowiedniej opcji krzywych PFS dokonać na zakładce *Survival* w załączonym pliku obliczeniowym.

2.10. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - wariant P: liczebność populacji docelowej,

- rozpowszechnienie terapii:
 - wariant R: rozpowszechnienie NIV + REL,
- pozostałe parametry:
 - wariant BRAF: odsetek pacjentów z mutacją BRAF,
 - wariant AE: dane z analizy ekonomicznej,

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

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

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ■ w roku 2024 oraz ■ w roku 2025. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

Prognozowana liczba pacjentów otrzymujących NIV + REL w scenariuszu istniejącym wynosi 0 pacjentów w latach 2023-2024.

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem NIV + REL w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniesie w kolejnych latach ■ oraz ■ osoby.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w obu scenariuszach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 49.
Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (pacjenci rozpoczynający leczenie)

Interwencja	2024	2025
Scenariusz istniejący		
Niwolumab + relatlimab	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■
Pembrolizumab w monoterapii	■	■
Niwolumab + ipilimumab	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■
Dabrafenib + trametynib	■	■
Enkorafenib + binimetynib	■	■
Razem	■	■

Interwencja	2024	2025
Scenariusz nowy		
Niwolumab + relatlimab	■	■
Niwolumab w monoterapii	■	■
Pembrolizumab w monoterapii	■	■
Niwolumab + ipilimumab	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■
Dabrafenib + trametynib	■	■
Enkorafenib + binimetynib	■	■
Razem	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem produktu Opdualag® w populacji docelowej analizy. Prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około ██████████ w roku 2024 oraz około ██████████ w roku 2025.

Tabela 50.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2024	2025
Koszty leków, w tym:	██████████	██████████
NIV + REL	██████████	██████████
Koszty podania leków	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████████	██████████
Pozostałe koszty*	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████

* Pozostałe koszty obejmują: koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty monitorowania do progresji, koszty monitorowania po progresji, koszty opieki terminalnej

3.3. Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdualag® w populacji docelowej analizy ze środków publicznych ██████████ ██████████ prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około ██████████ w roku 2024 oraz około ██████████ w roku 2025.

W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Opdualag® w populacji docelowej analizy wyniosą około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025.

[REDACTED]

Kategoria	2024	2025
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

* Pozostałe koszty obejmują: koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty monitorowania do progresji, koszty monitorowania po progresji, koszty opieki terminalnej

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdualag® w populacji docelowej analizy ze środków publicznych [REDACTED] prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025.

W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Opdualag® w populacji docelowej analizy [REDACTED] wyniosą około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025.

[REDACTED]

Kategoria	2024	2025
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

* Pozostałe koszty obejmują: koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty monitorowania do progresji, koszty monitorowania po progresji, koszty opieki terminalnej

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	2024	2025
Koszty leków, w tym:		
NIV + REL		
Koszty podania leków		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszty kolejnych linii leczenia		
Pozostałe koszty*		
Koszty całkowite		

* Pozostałe koszty obejmują: koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty monitorowania do progresji, koszty monitorowania po progresji, koszty opieki terminalnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	2024	2025
Koszty leków, w tym:		
NIV + REL		
Koszty podania leków		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszty kolejnych linii leczenia		
Pozostałe koszty*		
Koszty całkowite		

* Pozostałe koszty obejmują: koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty monitorowania do progresji, koszty monitorowania po progresji, koszty opieki terminalnej

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 55.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2024	2025
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie NIV + REL		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 56.

Liczba pacjentów	2024	2025
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

Tabela 57.

Liczba pacjentów	2024	2025
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Opdualag® (preparat złożony niwolumabu i relatlimabu) podawany jest pacjentom w formie wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leczenie preparatem Opdualag® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów [29].

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania produktu Opdualag® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry/błon śluzowych. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry/błon śluzowych będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Opdualag®. Wydatki związane z podaniem preparatu złożonego niwolumabu i relatlimabu będą również zbliżone do aktualnych wydatków związanych z podawaniem leków stosowanych w terapii czerniaka złośliwego.

Podjęcie decyzji o finansowaniu NIV + REL ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV + REL zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie NIV + REL w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$, w pierwszej linii leczenia, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 58.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Opdualag® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry/błon śluzowych znajdują się w stanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej, polegającej na braku dostępu do terapii zwiększającej skuteczność dotychczasowego leczenia, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez pogarszania jakości życia. Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry/błon śluzowych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Finansowanie technologii zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż NIV + REL zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry/błon śluzowych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej [REDACTED] w roku 2024 oraz [REDACTED] roku 2025. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie otrzymuje leczenia NIV + REL. W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie NIV + REL wyniesie [REDACTED] w roku 2024 oraz [REDACTED] w roku 2025.

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025.

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem produktu Opdualag® w populacji docelowej analizy.

SCENARIUSZ NOWY

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdualag® ze środków publicznych w populacji docelowej w wariantcie analizy [REDACTED] prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025, w tym wydatki związane z finansowaniem NIV + REL wyniosą odpowiednio około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdualag® ze środków publicznych w populacji docelowej w wariantcie analizy [REDACTED] prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025, w tym wydatki związane z finansowaniem NIV + REL wyniosą odpowiednio około [REDACTED] w roku 2024 oraz około [REDACTED] w roku 2025.

WYDATKI INKREMENTALNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

Terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu (NIV + REL) to nowa i skuteczna opcja pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdualag® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]

6. Ograniczenia

- Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), jak również [REDACTED]. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Udziały terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, w tym rozpowszechnienie NIV + REL, określono na podstawie [REDACTED]. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W obliczeniach przyjęto uproszczone oszacowanie kosztów leków dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib na podstawie danych ze statystyk NFZ. Ponadto dla tych schematów nie uwzględniono innych kategorii kosztowych związanych z terapią. [REDACTED] założenie takie nie ma istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 4-tygodniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową analizy stanowili uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie dwóch różnych źródeł danych – na podstawie danych ze Statystyk NFZ oraz na podstawie danych KRN, danych z [REDACTED] oraz innych odnalezionych danych epidemiologicznych.

W analizie podstawowej liczebność populacji docelowej wyznaczono, wychodząc od liczby zachorowań na czerniaka zgodnie z danymi KRN [4–25]. Liczby zachorowań na czerniaka z KRN ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy, a następnie nałożono na nie odpowiednie odsetki określające kolejne kryteria populacji docelowej. W przypadku rozkładu pacjentów na stadia zaawansowania czerniaka oraz odsetka pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego czerniaka skorzystano z [REDACTED]

Częstość progresji z niższych stadiów do stadium zaawansowanego określono zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w ramach analizy BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]. W analizie przyjęto dla uproszczenia obliczeń, że progresja do stadium zaawansowanego ma miejsce w tym samym roku, co diagnoza choroby. Ze względu na trend rosnący zachorowań na czerniaka w Polsce założenie takie stanowi podejście konserwatywne. W analizie założono konserwatywnie, że 100% pacjentów spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego będzie testowanych w kierunku oceny ekspresji PD-L1 w celu umożliwienia terapii NIV + REL. Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ przyjęto na podstawie randomizowanego badania klinicznego RELATIVITY-047, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu (publikacja Tawbi 2022 [28]). Brak było polskich i odpowiednich obserwacyjnych badań w tym zakresie, a ponieważ populacja pacjentów z badania RELATIVITY-047 jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy, przyjęcie wartości z tego badania wydaje się być uzasadnione. Podsumowując, oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dane. Dodatkowo należy zauważyć, że przeprowadzona walidacja oparta o uproszczone przeliczenia

dostępnych danych NFZ dotyczących liczby pacjentów w programów lekowych dla czerniaka w Polsce, wyznaczyła zakres prognozowanej liczebności populacji docelowej, w który idealnie wpisywała się liczebność przyjęta w analizie podstawowej określona na podstawie danych epidemiologicznych. Przeprowadzona walidacja dodatkowo potwierdziła wiarygodność przyjętych oszacowań. Dodatkowo w ramach analizy przeprowadzono trzy analizy wrażliwości na wielkość populacji docelowej na podstawie dostępnych danych, w tym wariant oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie dostępnych danych NFZ.

W wariantcie szacującym liczebność populacji docelowej na podstawie statystyk NFZ pierwotnym celem było wyznaczenie rocznej liczby pacjentów rozpoczynających I linię leczenia zaawansowanego czerniaka w ramach dostępnych programów lekowych. Można założyć, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w programach lekowych, po dodatkowym zawężeniu do pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%, będą kwalifikować się również do leczenia NIV + REL. Jednakże istnienie do września 2020 trzech równoległych programów lekowych (B.59 dla immunoterapii oraz B.48 i B.72 dla terapii BRAF/MEK) uniemożliwiło wyznaczenie liczby nowych pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo na podstawie dostępnych danych NFZ określających liczby nowych pacjentów w każdym z tych programów, ponieważ pacjenci w trakcie procesu terapeutycznego mogli przechodzić między poszczególnymi programami i być liczeni w ramach tych programów dwukrotnie. W szczególności pacjent leczony w I linii immunoterapią, a w II linii terapią inhibitorami BRAF/MEK (lub w I linii terapią inhibitorami BRAF/MEK a w II linii immunoterapią), był uwzględniany jako nowy pacjent w ramach programu B.59, jak również jako nowy pacjent w ramach programu B.48 / B.72. Na podstawie dostępnych danych nie było zatem możliwości wyszczególnienia linii terapii pacjenta i wyodrębnienia tylko pacjentów na I linii leczenia. Po połączeniu tych trzech programów w jeden B.59 we wrześniu 2020 r. raportowana liczba nowych pacjentów przez kilka pierwszych miesięcy była z kolei zaburzana przez pacjentów przechodzących z programów B.48 i B.72 do programu B.59, którzy ze względu na sposób raportowanych wartości w ramach Statystyk NFZ, traktowani byli jako nowi pacjenci w PL B.59, podczas gdy kontynuowali leczenie wcześniej rozpoczęte w programie B.48 lub B.72. Ostatecznie liczby całkowicie nowych pacjentów w jedynym dostępnym programie lekowych B.59, którą można by traktować jako liczbę pacjentów pierwszoliniowych, byłoby możliwe od stycznia 2021 roku, jednakże wejście w tym czasie refundacji terapii uzupełniającej czerniaka w ramach tego programu uniemożliwiło wyznaczenie spośród tych pacjentów z czerniakiem zaawansowanym. Ostatecznie proces zmian zachodzący na przestrzeni finansowania terapii w leczeniu czerniaka w Polsce oraz sposób raportowania danych NFZ uniemożliwił wyznaczenie wprost liczby pacjentów rozpoczynających I linię leczenia zaawansowanego czerniaka. W rezultacie obrano inną metodykę wyznaczenia liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ, która wiązała się z pewnymi ograniczeniami i przyjęciem pewnych założeń, dlatego została uwzględniona jedynie w wariantcie P1 analizy wrażliwości. Przyjęcie tak wyznaczonej liczebności populacji docelowej spowodowało [REDACTED]

Rozpowszechnienie NIV + REL w scenariuszu nowym oraz rozkład pozostałych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym wyznaczono w oparciu [REDACTED]

[REDACTED] Rozkład poszczególnych schematów był zależny od obecności mutacji BRAF u pacjenta – pacjenci bez mutacji BRAF mogą stosować jedynie immunoterapię, natomiast pacjenci z potwierdzoną mutacją BRAF mają do dyspozycji również terapie celowane inhibitorami BRAF/MEK. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF wyznaczono na podstawie [REDACTED]. Przeprowadzono analizę wrażliwości przyjmując minimalną i maksymalną wartość odsetka pacjentów z mutacją BRAF z dostępnych danych literaturowych, co spowodowało [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu (NIV + REL) to nowa i skuteczna opcja pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$. [REDACTED]

[REDACTED]

8. Bibliografia

1. ██████████ Niwolumab i relatlimab (Opdualag®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2023.
2. Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (9.3.2023).
3. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (7.2.2023).
4. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf (15.3.2023).
5. (2021) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf (15.3.2023).
6. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2018.pdf (15.3.2023).
7. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2017.pdf (15.3.2023).
8. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf (15.3.2023).
9. (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2015.pdf (15.3.2023).
10. (2016) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2014.pdf (15.3.2023).
11. (2015) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2021-11/BIUL2013.pdf> (15.3.2023).
12. (2014) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2021-11/Biul2012net.pdf> (15.3.2023).
13. (2013) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2011.pdf (15.3.2023).
14. (2012) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2010.pdf (15.3.2023).
15. (2011) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2009.pdf (15.3.2023).
16. (2010) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2021-11/Nowotwory2008.pdf> (15.3.2023).
17. (2009) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2021-11/Nowotwory_2007.pdf (15.3.2023).

18. (2008) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2006.pdf (15.3.2023).
19. (2007) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2005.pdf (15.3.2023).
20. (2006) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2004.pdf (15.3.2023).
21. (2005) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2003.pdf (15.3.2023).
22. (2004) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2002.pdf (15.3.2023).
23. (2004) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2001 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2001.pdf (15.3.2023).
24. (2003) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2000.pdf (15.3.2023).
25. (2002) Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_1999.pdf (15.3.2023).
26. [Redacted]
27. (2018) Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (17.10.2022).
28. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, Dalle S, Arance A, Grob J-J, Srivastava S, Abaskharoun M, i in. (2022) Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 386(1):24–34.
29. Charakterystyka produktu leczniczego. Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf (19.10.2022).
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
31. [Redacted] Niwolumab i relatlimab (Opdualag®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2023.
32. [Redacted] Niwolumab i relatlimab (Opdualag®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2023.
33. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (30.11.2022).
34. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (30.11.2022).
35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (2.2.2021).
36. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (1.3.2020).
37. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM. (2021) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów. *Via Medica* 1:1–37.
38. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. (2006) Malignant melanoma – epidemiology, etiopathogenesis and prognosis. *Medycyna Rodzinna*.

39. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
40. Hawro B, Wolny-Łątka M, Błaszczak J, Hudziec P, Szynglarewicz B. (2010) Czerniak złośliwy skóry, zaawansowanie, rokowanie pięcioletnie. Dolny Śląsk, Europa, świat. Dolnosląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu Dostęp: https://www.dco.com.pl/files/epidemiologia/Raport_6_C43.pdf (18.10.2022).
41. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. (2011) Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *Nowotwory. Journal of Oncology* 61(4):344–344.
42. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (17.10.2022).
43. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <https://www.gbl.waw.pl/> (17.10.2022).
44. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (17.10.2022).
45. (2018) BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600. Analiza wpływu na budżet. AESTIMO Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleczenia_mz/2019/067/AW/67_AW_OT_4331_10_2019_Braftovi_Mektovi_BIA.pdf (18.10.2022).
46. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E, Nyakas M, Caglevic C, Tarhini A, Blank C, Hoeller C, Bar-Sela G, Barrow C, Wolter P, Zhou H, i in. (2018) Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 101:236–243.
47. Morrison C, Pabla S, Conroy JM, Nesline MK, Glenn ST, Dressman D, Papanicolau-Sengos A, Burgher B, Andreas J, Giamo V, Qin M, Wang Y, Lenzo FL, Omilian A, Bshara W, i in. (2018) Predicting response to checkpoint inhibitors in melanoma beyond PD-L1 and mutational burden. *J Immunother Cancer* 6(1):32.
48. Madore J, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, Yearley JH, Kefford RF, Thompson JF, Long GV, Hersey P, Scolyer RA. (2015) PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res* 28(3):245–253.
49. Schaper-Gerhardt K, Okoye S, Herbst R, Ulrich J, Terheyden P, Pföhler C, Utikal JS, Kreuter A, Mohr P, Dippel E, Satzger I, Sucker A, Schadendorf D, Ugurel S, Gutzmer R. (2018) PD-L1 status does not predict the outcome of BRAF inhibitor therapy in metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 88:67–76.
50. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, i in. (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377(14):1345–1356.
51. Gos A, Jurkowska M, Akkooi A van, Robert C, Kosela-Paterczyk H, Koljenović S, Kamsukom N, Michej W, Jeziorski A, Pluta P, Verhoef C, Siedlecki JA, Eggermont AMM, Rutkowski P. (2014) Molecular characterization and patient outcome of melanoma nodal metastases and an unknown primary site. *Ann Surg Oncol* 21(13):4317–4323.
52. Czarnecka AM, Teterycz P, Mariuk-Jarema A, Ługowska I, Rogala P, Dudzisz-Sledz M, Switaj T, Rutkowski P. (2019) Treatment Sequencing and Clinical Outcomes in BRAF-Positive and BRAF-Negative Unresectable and Metastatic Melanoma Patients Treated with New Systemic Therapies in Routine Practice. *Target Oncol* 14(6):729–742.
53. Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T. (2020) Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 24(2):118–124.
54. Charakterystyka produktu leczniczego. OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
55. Charakterystyka produktu leczniczego. KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
56. IkarPro - Ceny przetargowe substancji w programach lekowych. Dostęp: <https://ikarpro.pl/api/report/drugProgramTenderPrices?auth=d737930c8e01b8ab43b461062b31eb10>.

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Zmiany w programach lekowych dedykowanych leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [2]	13
Tabela 2.	Status rejestracyjny i refundacyjny substancji wykorzystywanych w leczeniu czerniaka skóry [1, 3].....	14
Tabela 3.	Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” [3].....	17
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w 2023 roku	18
Tabela 5.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku	19
Tabela 6.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
Tabela 7.	Grupy limitowe dla leków z programu lekowego B.59	21
Tabela 8.	Grupy limitowe dla leków zawierających skojarzenie co najmniej dwóch substancji czynnych	21
Tabela 9.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	23
Tabela 10.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.59, B.48, B.72 w poszczególnych latach 2016-2022	28
Tabela 11.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.59, B.48, B.72 w poszczególnych półroczach 2016-2022	29
Tabela 12.	Roczna liczba nowych pacjentów w programach lekowych B.59, B.72, B.48 – dane na podstawie Statystyk NFZ.....	34
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych NFZ	35
Tabela 14.	Zachorowania na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C.43) w wieku 10+ lat – dane KRN [4–25].....	37
Tabela 15.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry wśród pacjentów od 12. r.ż. w latach 2021-2024.....	38
Tabela 16.	Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka – Michalska-Jakubus 2006 [38].....	38
Tabela 17.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego błony śluzowej w latach 2024-2025* – wariant P2 analizy wrażliwości	39
Tabela 18.	Stadium zaawansowania czerniaka złośliwego w momencie diagnozy – polskie dane literaturowe.....	40
Tabela 19.	41
Tabela 20.	Rozkład ze względu na stadium zaawansowania czerniaka złośliwego w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie	41
Tabela 21.	Progresja do stadium zaawansowanego z niższych stadiów choroby – czerniak złośliwy	42
Tabela 22.	Progresja do stadium zaawansowanego z niższych stadiów choroby – dane uwzględnione w analizie	43
Tabela 23.	44
Tabela 24.	Poziom ekspresji PD-L1 <1% u pacjentów z czerniakiem – odnalezione publikacje.....	44
Tabela 25.	Liczebność populacji docelowej w 2024 i 2025 roku – analiza podstawowa	45
Tabela 26.	Liczebność populacji docelowej na lata 2024 i 2025 – wartości przyjęte w ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości	46
Tabela 27.	Uproszczone oszacowanie liczebności docelowej na podstawie danych NFZ.....	47
Tabela 28.	Występowanie mutacji w genie BRAF u pacjentów z czerniakiem – dane literaturowe.....	48

Tabela 29.	48
Tabela 30.	Występowanie mutacji w genie BRAF u pacjentów z czerniakiem – dane uwzględnione w analizie	49
Tabela 31.	Rozkład terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF w scenariuszu istniejącym –	49
Tabela 32.	Rozkład terapii w scenariuszu istniejącym – wartości przyjęte w analizie	50
Tabela 33.	Rozkład terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF w scenariuszu nowym –	51
Tabela 34.	Odsetek, jaki terapia NIV+REL przejmuje z poszczególnych terapii w scenariuszu nowym - zmiana względem scenariusza istniejącego	51
Tabela 35.	Rozkład terapii w zależności od obecności mutacji w genie BRAF w scenariuszu nowym – wartości przyjęte w analizie	52
Tabela 36.	Rozkład terapii w scenariuszu nowym (analiza podstawowa i analiza wrażliwości: wariant R1, R2) – wartości przyjęte w analizie	53
Tabela 37.	Rozkład terapii w scenariuszu nowym (analiza wrażliwości: wariant P3, BRAF1, BRAF2) – wartości przyjęte w analizie	54
Tabela 38.	Dawkowanie immunoterapii	55
Tabela 39.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie	55
Tabela 40.	Koszt preparatu Opdualag®	56
Tabela 41.	Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ	57
Tabela 42.	Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	57
Tabela 43.	Podsumowane średnie koszty leków za mg	58
Tabela 44.	Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie	59
Tabela 45.	Koszty schematów uwzględnione w analizie	59
Tabela 46.	Wyznaczenie kosztu leków / pacjenta / cykl 4-tygodniowy – statystyki NFZ	59
Tabela 47.	Koszt terapii inhibitorami BRAF/MEK / pacjenta / cykl 4-tygodniowy	60
Tabela 48.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	61
Tabela 49.	Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (pacjenci rozpoczynający leczenie)	64
Tabela 50.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	65
	66
	66
	67
	67
Tabela 55.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	68
Tabela 56.	68
Tabela 57.	68
Tabela 58.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Opdualag® ze środków publicznych	70
Tabela 59.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet	83
Tabela 60.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	85
	86
	87
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie Medline	89
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie GBL	89
Tabela 65.	Liczebność populacji docelowej w 2024 i 2025 roku – analiza wrażliwości (wariant P2)	90
Tabela 66.	Liczebność populacji docelowej w 2024 i 2025 roku – analiza wrażliwości (wariant P3)	91
	93
Tabela 68.	Dane dotyczące przetargów na zakup danych leków przez szpitale	103

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba nowych pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w programach lekowych B.59, B.48 i B.72	32
Wykres 2.	Miesięczna liczba nowych pacjentów w programach lekowych B.59, B.72, B.48 w okresie styczeń 2017 – grudzień 2020 – Statystyki NFZ	33

9.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących immunoterapię w I lub II linii - [REDACTED]	35
------------	---	----

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

Tabela 59.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2 i 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3 i 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
	Rozdz. 3.3, 3.4, A.1
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 60.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2024	2025	
Populacja docelowa	P0	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych KRN, [redacted] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na [redacted]		Rozdz. 2.5, 2.6.1
	P1	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych ze Statystyk NFZ dla programów lekowych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na podstawie [redacted]		
	P2	Liczebność populacji docelowej na podstawie skorygowanych danych KRN , danych [redacted] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na [redacted]		
	P3	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych KRN, publikacji Ługowska 2012 , [redacted] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na podstawie publikacji Ługowska 2012 .		
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	BRAF0	[redacted]		Rozdz. 2.6.1
	BRAF1	38,52% – na podstawie badania Tawbi 2022		
	BRAF2	54,68% – na podstawie badania Cybulska-Stopa 2020		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2024	2025	
Rozpowszechnienie NIV + REL	R0	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 2.6.3
	R1	[REDACTED]	[REDACTED]	
	R2	[REDACTED]	[REDACTED]	
Dane z analizy ekonomicznej	AE0	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 2.9
		[REDACTED]	[REDACTED]	
	AE1	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	
	AE2	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.2. Wyniki [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2024	2025	2024	2025
Analiza podstawowa	Wydatki na NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P1	Wydatki na NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P2	Wydatki na NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P3	Wydatki na NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BRAFI	Wydatki na NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BRAFI2	Wydatki na NIV + REL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.4. Podsumowanie



A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN)

Na podstawie danych pochodzących z KRN [4–25] dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C.43) w Polsce w latach 1999-2020 określono liczbę pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka złośliwego skóry.

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie baz danych medycznych Medline (przez PubMed [42]) oraz GBL [43]. Przeszukanie miało na celu zidentyfikowane potencjalnych badań epidemiologicznych oraz dotyczących przebiegu choroby, które mogłyby posłużyć do wykorzystania w przeprowadzonych oszacowaniach populacyjnych. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 63, Tabela 64).

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie Medline

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	melanoma AND (poland or polish) AND (epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR cost OR costs OR economic* OR economical OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR burden OR prevalence OR incidence OR morbidity)	636
#2	#1 Filters: from 2000 - 2022	582
Data przeszukania: 19.08.2022		

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie GBL

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(CZERNIAK - DIAGNOSTYKA OR CZERNIAK - FARMAKOTERAPIA OR CZERNIAK - KLASYFIKACJA OR CZERNIAK - LECZENIE)	714
Data przeszukania: 24.08.2022		

Analizy udostępnione na stronie AOTMiT

W celu zidentyfikowania danych potrzebnych do oszacowania wielkości populacji docelowej dokonano przeglądu analiz udostępnionych na stronie AOTMiT [44] dotyczących leczenia czerniaka.



























[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

A.2.2. Synteza danych

A.2.2.1 POPULACJA DOCELOWA – WARIANT P2 ANALIZY WRAŻLIWOŚCI (DANE KRN Z KOREKTĄ DLA BŁON ŚLUZOWYCH)

W ramach analizy wrażliwości testowano założenie, że dane KRN raportują wyłącznie zachorowania na czerniaka złośliwego skóry - kod C.43 Czerniak złośliwy skóry, nie obejmuje pacjentów z czerniakiem złośliwym błon śluzowych. Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono analogicznie jak dla analizy podstawowej (rozdz. 2.5.2) z tą różnicą, że w analizie podstawowej założono, że pacjenci z czerniakiem złośliwym błon śluzowych raportowani są w ramach kodu C.43 Czerniak złośliwy skóry, w analizie wrażliwości natomiast doliczono dodatkowo pacjentów z czerniakiem złośliwym błon śluzowych na podstawie danych KRN i proporcji czerniaków skóry i błon śluzowych wśród wszystkich czerniaków z badania Michalska-Jakubus 2006 [38] (rozdz. 2.5.2.1). W tabeli poniżej przedstawiono kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej w ramach analizy wrażliwości (Tabela 65).

Tabela 65.
Liczebność populacji docelowej w 2024 i 2025 roku – analiza wrażliwości (wariant P2)

Parametr	Odsetek	źródło	2024		2025	
			Czerniak skóry	Czerniak błon śluzowych	Czerniak skóry	Czerniak błon śluzowych
1. Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	-	KRN [4–25]	4 239	-	4 349	-
2. Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym błon śluzowych wieku od 12. roku życia	2,4% = 2,2% / 91,0%	Michalska-Jakubus 2006 [38]	-	102	-	105
3. Liczba pacjentów w IV stadium zaawansowania w momencie diagnozy						
4. Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego						
Liczba pacjentów w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy						
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego	55,0%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]				
5. Liczba pacjentów w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium zaawansowanego						
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy						
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium zaawansowanego	12,5%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]				

Parametr	Odsetek	źródło	2024		2025	
			Czerniak skóry	Czerniak błon śluzowych	Czerniak skóry	Czerniak błon śluzowych
6. Liczba pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem	-		■	■	■	■
7. Liczba pacjentów kwalifikujący się do I linii leczenia systemowego	■	■	■	■	■	■
8. Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%	Tawbi 2022 [28]	■	■	■	■
Liczebność populacji docelowej	-			■		■

A.2.2.2 POPULACJA DOCELOWA – WARIANT P3 ANALIZY WRAŻLIWOŚCI (DANE NA PODSTAWIE BADANIA ŁUGOWSKA 2012)

W ramach analizy wrażliwości testowano rozkład pacjentów ze względu na stadium zaawansowania choroby oraz odsetek pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub pacjentów w stadium III, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego wyznaczone w oparciu o dane z publikacji Ługowska 2012 [39] (por. rozdz. 2.5.2.2, 2.5.2.3).

Tabela 66.
Liczebność populacji docelowej w 2024 i 2025 roku – analiza wrażliwości (wariant P3)

Parametr	Odsetek	źródło	2024	2025
1. Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	-	KRN [4–25]	4 239	4 349
2. Liczba pacjentów w IV stadium zaawansowania w momencie diagnozy	5,0%	Ługowska 2012 [39]	212	217
3. Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego				
Liczba pacjentów w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	25,0%	Ługowska 2012 [39]	1 060	1 087
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego	60,0%	Ługowska 2012 [39]	636	652
4. Liczba pacjentów w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium zaawansowanego				
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	70,0%	Ługowska 2012 [39]	2 967	3 044
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium zaawansowanego	12,5%	BIA Opdivo®/Yervoy® 2018 [27]	371	381
5. Liczba pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem	-		1 219	1 250
6. Liczba pacjentów kwalifikujący się do I linii leczenia systemowego	■	■	■	■
7. Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%	Tawbi 2022 [28]	■	■

Parametr	Odsetek	źródło	2024	2025
Liczebność populacji docelowej	-		■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		Zestawienie kosztów							
		1	2	3	4	5	6	7	8
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

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

<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>			
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>					
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>					
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>					
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>					

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

A.4. Dane z przetargów

Tabela 68.
Dane dotyczące przetargów na zakup danych leków przez szpitale

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Pembrolizumab						
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	2022.08.23	25mg/1ml x 4	900	12 927 862,44	143,64	
SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	2022.08.19	25mg/1ml x 4	720	10 342 288,80	143,64	
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	2022.08.10	25mg/1ml x 4	69	991 136,12	143,64	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	25mg/1ml x 4	14000	201 100 082,40	143,64	
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii	2022.07.26	25mg/1ml x 4	1500	21 546 437,40	143,64	
Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu Sp. z o.o.	2022.07.26	100mg	200	2 872 858,32	143,64	
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	100mg	1100	15 800 719,00	143,64	
Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokółowskiego	2022.07.22	100mg	98	1 407 700,58	143,64	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.07.19	25mg/1ml x 4	1000	14 364 291,60	143,64	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	100mg	30	430 928,75	143,64	IkarPro [56]
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	2022.06.21	100mg	150	2 154 643,74	143,64	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	25mg/1ml x 4	240	3 447 429,98	143,64	
Wojewódzki Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi	2022.06.06	100mg	130	1 867 357,91	143,64	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.05.18	100mg	120	1 723 714,99	143,64	
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	2022.05.17	25mg/1ml x 4	295	4 237 466,02	143,64	
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	2022.05.05	25mg/1ml x 4	1435	20 612 758,45	143,64	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	2022.04.20	25mg/1ml x 4	80	1 149 143,33	143,64	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.04.20	25mg/1ml x 4	160	2 298 286,66	143,64	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.04.19	25mg/1ml x 4	350	5 027 502,06	143,64	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.04.13	25mg/1ml x 4	48	689 486,00	143,64	
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie	2022.04.11	25mg/1ml x 4	70	1 005 500,41	143,64	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. S. Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2022.04.06	25mg/1ml x 4	180	2 585 572,49	143,64	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.03.23	25mg/1ml x 4	2	28 728,58	143,64	
Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu.	2022.03.23	25mg/1ml x 4	400	5 745 716,64	143,64	
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu	2022.03.14	100mg	60	861 857,50	143,64	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2022.03.09	100mg	590	8 474 932,04	143,64	
Szpital Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	100mg	350	5 027 502,06	143,64	
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	2022.02.21	25mg/1ml x 4	120	1 723 714,99	143,64	
Wojewódzki Szpital Zespolony	2022.02.17	100mg	135	1 939 179,37	143,64	
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Lublinie	2022.02.08	25mg/1ml x 4	100	1 436 429,16	143,64	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie	2022.01.31	100mg	350	5 027 502,06	143,64	
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie	2022.01.28	25mg/1ml x 4	69	991 136,12	143,64	
Średnia ważona					143,64	
Niwolumab						
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	2022.08.23	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	250 # 500	4 024 981,80	67,08	
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce	2022.08.05	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	195 # 390	3 139 485,81	67,08	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	13000 # 26000	209 299 053,60	67,08	IkarPro [56]
Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki"	2022.07.29	-	88500	5 936 473,80	67,08	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzynie Sp. z o.o.	2022.07.26	100mg # 40mg	200 # 100	1 609 992,72	67,08	
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	-	300000	20 124 903,00	67,08	
Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokolowskiego	2022.07.22	40mg # 100mg	160 # 260	2 173 490,28	67,08	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	40mg # 100mg	60 # 100	831 829,61	67,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	2022.06.27	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	2000 # 1000	16 099 927,20	67,08	
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	2022.06.21	-	99000	6 641 218,19	67,08	
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy	2022.06.21	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	30 # 120	885 495,88	67,08	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	275 # 550	4 427 479,98	67,08	
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie	2022.06.03	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	100 # 10	697 663,37	67,08	
Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu.	2022.05.10	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	600 # 400	5 098 310,64	67,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 PUM w Szczecinie	2022.05.06	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	100 # 200	1 609 992,72	67,08	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.04.22	10mg/1ml x 4	550	1 475 828,64	67,08	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	2022.04.20	-	36000	2 414 836,80	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.04.19	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	1600 # 800	12 879 941,76	67,08	
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu	2022.04.15	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	200 # 100	1 609 992,72	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.04.13	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	160 # 80	1 287 994,17	67,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	2022.03.28	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	460 # 230	3 702 983,25	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.03.23	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	15 # 36	197 224,21	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów	2022.03.17	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	180 # 90	1 448 993,40	67,08	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Perzyny w Kaliszu	2022.03.15	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	15 # 30	241 498,91	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej ZOZ Głucholazy	2022.03.03	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	80 # 40	643 997,09	67,08	
Szpital Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	700 # 700	6 574 138,20	67,08	
Wojewódzki Szpital Zespolony	2022.02.17	40mg	330	885 493,62	67,08	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.02.11	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	600 # 800	6 976 635,84	67,08	
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce	2022.02.07	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	195 # 390	3 139 485,81	67,08	
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	2022.02.07	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	150 # 75	1 207 494,54	67,08	
Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej	2022.02.04	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	48 # 24	386 398,26	67,08	
Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o.	2022.01.31	100mg # 40mg	50 # 25	402 498,18	67,08	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2022.01.24	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	330 # 160	2 643 071,37	67,08	
Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	2022.01.21	10mg/1ml x 4	60	160 999,20	67,08	
Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	2022.01.21	10mg/1ml x 10	120	804 996,00	67,08	
Średnia ważona					67,08	
Ipilimumab						
Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu.	2022.08.16	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	60 # 24	2 231 431,41	286,08	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2022.08.05	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	320 # 40	6 865 943,00	286,08	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	900 # 600	47 203 355,88	286,08	
Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2022.08.02	-	38000	10 871 085,60	286,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów	2022.07.26	5mg/1ml x 10	20	286 080,98	286,08	IkarPro [56]
SZPITAL UNIwersYTECKI W KRAKOWIE	2022.07.12	-	120	-	-	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	50mg # 200mg	10 # 10	715 202,35	286,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	2022.06.27	5mg/1ml x 10	120	1 716 485,90	286,08	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	2022.06.21	5mg/1ml x 10	8	114 432,39	286,08	
Wojewódzki Szpital Zespolony im. dr. Romana Ostrzyckiego w Koninie	2022.06.20	5mg/1ml x 10	25	357 601,23	286,08	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	100 # 50	4 291 214,22	286,08	
Katowickie Centrum Onkologii	2022.05.23	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	20 # 10	858 242,84	286,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.05.20	5mg/1ml x 40 # 5mg/1ml x 10	20 # 40	1 716 485,69	286,08	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	50mg	720	10 298 915,42	286,08	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.03.15	5mg/1ml x 10	50	715 202,46	286,08	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.03.15	5mg/1ml x 40	50	2 860 809,30	286,08	
Szpital Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	100 # 40	3 719 052,36	286,08	
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie	2022.02.24	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	10 # 10	715 202,35	286,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.02.09	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	20 # 16	1 201 539,96	286,08	
Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku	2022.02.07	50mg # 200mg	60 # 70	4 863 376,30	286,08	
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2022.01.26	50mg	16	228 864,79	286,08	
Średnia ważona					286,08	