



Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 6038



**Instytut
Arcana**

**Analiza efektywności-kosztów
oraz użyteczności-kosztów
refundacji ipilimumabu
(preparat Yervoy™) w ramach
terapeutycznego programu
zdrowotnego leczenia
pacjentów z zaawansowanym
czerniakiem**

Kraków 2012



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

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S.Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA	11
4.1. Metodyka	11
4.1.1. Cel analizy	11
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	12
4.1.4. Perspektywa	13
4.1.5. Horyzont czasowy	13
4.1.6. Dyskontowanie	14
4.1.7. Technika analityczna	14
4.2. Model decyzyjny	14
4.2.1. Opis modelu	14
4.2.2. Założenia modelu	16
4.2.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	17
4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	18
4.2.4.1. Koszty leków	20
4.2.4.2. Koszty podania leków	24
4.2.4.3. Koszty monitorowania	25
4.2.4.4. Koszty leczenia działań niepożądanych	26
4.2.4.5. Koszty leczenia po zakończeniu podstawowej chemioterapii	34
4.2.5. Parametry modelu	39
4.2.5.1. Użyteczności stanów zdrowia	39
4.2.5.2. Przeżycie całkowite (OS)	39
4.2.5.3. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	42
4.2.5.4. Śmiertelność	43
4.2.6. Parametry modelu – zestawienie	45
4.2.6.1. Parametry efektywności klinicznej	45
4.2.6.2. Parametry kosztowe	46
4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji	47
4.4. Wyniki analizy	49
4.4.1. Analiza podstawowa	49
4.4.2. Analiza wrażliwości	52
4.4.3. Analiza scenariuszy skrajnych	68
5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	73
6. OGRANICZENIA ANALIZY	74
7. Dyskusja i wnioski	75

8. ZAŁĄCZNIKI	79
8.1. Analiza korzyści ekonomicznej terapii ipilimumabem na tle innych leków onkologicznych	79
8.2. Strategie wyszukiwania.....	80
8.3. Opis analiz.....	81
8.4. Charakterystyka preparatów wykorzystanych w kalkulacjach kosztów leczenia działań niepożądanych	86
9. SPIS TABEL	87
10. SPIS WYKRESÓW	89
11. SPIS RYSUNKÓW	90
12. PIŚMIENNICTWO	91

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	analityk	<ul style="list-style-type: none">✓ Analiza kosztów✓ Analiza koszt-efektywność✓ Analiza koszt-użyteczność
[REDAKTOWANE]	analityk	<ul style="list-style-type: none">✓ Analiza kosztów✓ Analiza koszt-efektywność✓ Analiza koszt-użyteczność
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* opinię eksperta uzyskano w drodze komunikacji mailowej

Data zakończenia głównej części analizy: czerwiec 2011 r.

Data wprowadzenia ostatecznych poprawek do analizy: styczeń 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASDK	ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
BMS	Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.
■	██████████
■	██████████
■	██████████
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
■	██
■	██
DDD	zalecana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DTIC	dakarbazyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPI	ipilimumab
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LM	miesiące życia (ang. <i>life months</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
DAiIT	oddział anestezjologii i intensywnej terapii
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
■	████████
■	██
PET	pozytronowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
QALM	miesiące życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life month</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RM	rezonans magnetyczny
RTG	badanie radiologiczne
■	████████
TISS	Terapeutyczna Skala Interwencji Medycznych (ang. <i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>)
TK	tomografia komputerowa
TPZ	terapeutyczny program zdrowotny
USG	badania ultrasonograficzne
■	████████
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności utworzenia Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) leczenia pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej

farmakoterapii, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

Metodyka

Ocenę opłacalności stosowania ipilimumabu (preparat Yervoy™) przeprowadzono w ramach analiz koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność, w których porównywano ipilimumab z obecnie stosowanymi sposobami leczenia. Analizę wykonano w [REDACTED] horyzoncie czasowym (horyzont dożywności).

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) finansującego świadczenia w ramach Terapeutycznych Programów Zdrowotnych. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Dane o skuteczności ipilimumabu zaczerpnięto z poprzedzającej niniejsze opracowanie analizy efektywności klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

Model Markowa opracowany przez firmę *IMS Health* został wykonany w programie MS Excel 2007. W niniejszej analizie dokonano adaptacji przygotowanego modelu do warunków polskich. Przyjęto 3-tygodniowe cykle z korektą do połowy cyklu. Założono początkowy wiek pacjentów na poziomie 57 lat zgodnie ze średnią wieku z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej.

Wynikiem analizy są inkrementalne współczynniki koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające odpowiednio, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

W celu zbadania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy dla obydwu wariantów wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego).

Wyniki analizy koszty-efektywność i koszty-użyteczność

Porównując terapię ipilimumabem w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego leczenia czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii z obecnie stosowanymi schematami leczenia otrzymano niżej przedstawione wyniki.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzono analizę wrażliwości, na której wyniki największy wpływ miała zmiana długości horyzontu czasowego analizy.

Wnioski

Czerniak należy do nowotworów, które pomimo stosunkowo rzadkiego występowania mają znaczący wpływ na śmiertelność pacjentów¹. Zgodnie z opinią lekarzy biorących udział w badaniu przeprowadzonym przez firmę *Pentor*², brak jest obecnie skutecznych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Preparat Yervoy™ (ipilimumab) zarejestrowany obecnie w Unii Europejskiej oraz USA do leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutowym czerniakiem skóry stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów. Zgodnie z wynikami badania klinicznego³ pozwala on na uzyskanie 10,1 miesiąca życia (mediana) w porównaniu do około 6 miesięcy na jakie pozwalają najczęściej stosowane terapie⁴.

Skalkulowany w niniejszej analizie koszt terapii, dzięki której pacjent przeżywa rok życia jest

wysoki, jednak nie jest to przypadek odosobniony w kontekście terapii onkologicznych (np. koszt terapii lapatynibem (Tyverb), który otrzymał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej oraz jest refundowany w ramach PT jest znacznie wyższy i wynosi, wg AOTM, 380 tysięcy PLN/QALY)⁵. Zgodnie z deklaracją Ewy Kopacz, o finansowaniu chemioterapeutyków ze środków publicznych nie powinien decydować wyłącznie bilans kosztów, a przede wszystkim skuteczność i bezpieczeństwo terapii^{6,7}.

Utworzenie nowego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego leczenia pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, będzie zgodne z założeniami priorytetów zdrowotnych ustalonych przez Ministerstwo Zdrowia. Zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów, do którego może przyczynić się ipilimumab, jest drugim po ograniczeniu chorobowości i śmiertelności w chorobach układu sercowo-naczyniowego celem polityki zdrowotnej w Polsce.

¹Kyrcel W., Teresiak M.; Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury; Współczesna Onkologia (2006) vol. 10; 9 (437-448)

²Dąbrowska B., Klin A.; Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia.; Raport TNS Pentor, luty 2011

³Hodi at al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma; The New England Journal of Medicine, 2010 Aug 19; 363(8):711-23

⁴Korn at al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials; J. Clin. Oncol 2008, 26:527-534

⁵RK AOTM Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb[®]) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi

po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem

⁶Rynek Zdrowia – 2010-01-13 "Negatywne rekomendacje AOTM dla trzech leków w terapii raka nerki"

⁷Puls Medycyny, 23 kwietnia 2008 r. „Drogie terapie w onkologii”

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności utworzenia Terapeutycznego Programu Zdrowotnego⁸ (TPZ) leczenia pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, u których wcześniejsza farmakoterapia nie powiodła się, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania ipilimumabu (preparat Yervoy™) w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wykonano w ramach analizy koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*) oraz analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Populacja (P)

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.

Interwencja (I)

Analizowaną interwencją stanowi terapia ipilimumabem (preparat Yervoy™) w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta podawana w postaci 90 minutowej infuzji w czterech dawkach, co 3 tygodnie [1].

Komparator (C)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

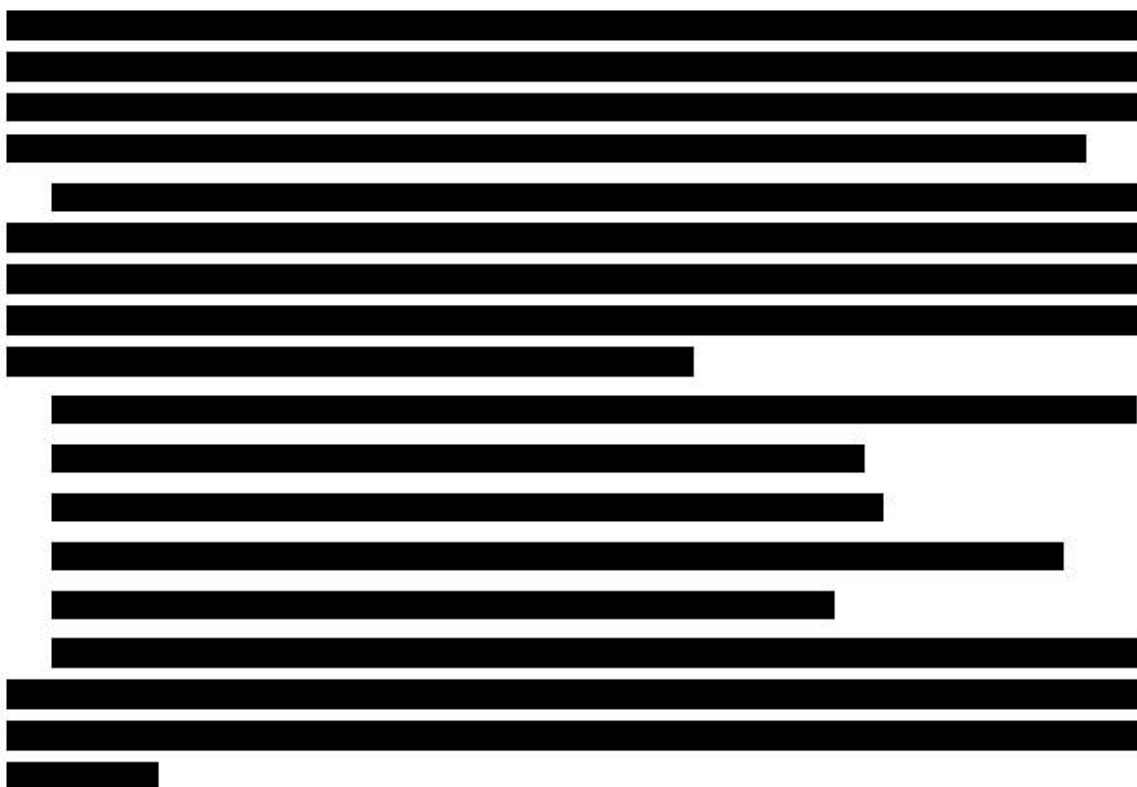
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁸ W myśl obowiązującej od 1 stycznia 2012 r. *Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych o refundacji leków, środków spożywczych* (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696) terapeutyczne programy zdrowotne zastąpione zostały programami lekowymi. Obie nazwy dotyczą tego samego rodzaju świadczenia, dlatego w niniejszym raporcie używane są zamiennie.



Efekty zdrowotne (O)

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie efektywności kosztów, oceniającej skuteczność ipilimumabu (preparat Yervoy™) w badanej populacji chorych, przyjęto zyskane lata życia (LYG, ang. *Life Years Gained*) oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *Quality Adjusted Life-Years*).

Wynikiem analizy dla porównania ipilimumabu z obecnie stosowanymi schematami leczenia są:

- inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),
- inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),

wyrażające koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (odpowiednio: LYG, QALY) przy zastąpieniu dotychczas stosowanych metod leczenia aktywnego przez produkt leczniczy Yervoy™.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [2] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),

2. na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej [4].

4.1.4. Perspektywa

Analizowana metoda terapii zaawansowanego czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania za pomocą ipilimumabu, w sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępna w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ). W związku z tym niniejsza analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

Pomimo faktu, iż czerniak w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, jest chorobą nierokującą długiego przeżycia pacjentów, w niniejszej analizie nie uwzględniono potencjalnych kosztów społecznych, które może powodować. Spowodowane jest to brakiem wiarygodnych danych odpowiadających warunkom polskim, na podstawie których byłoby możliwe przeprowadzenie takiej analizy.

4.1.5. Horyzont czasowy

Analiza efektywności kosztowej leczenia zaawansowanego czerniaka za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach TPZ została przeprowadzona w horyzoncie [REDACTED]. Zastosowano jednakowy horyzont czasowy dla pomiaru kosztów oraz efektów zdrowotnych.

W kontekście rozważanej jednostki chorobowej czas ten [REDACTED] jest jednoznaczny z horyzontem dożywotnim, gdyż zgodnie z odnalezionymi badaniami klinicznymi mediana przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania nie przekracza roku [9, 10, 11, 12], a odsetek osób z zaawansowanym czerniakiem, które przeżywają więcej niż 10 lat, jest nieznaczny [13].

Czerniak należy do grupy nowotworów, które mają bardzo duży wpływ na przeżycie pacjenta: odpowiedzialny jest za 79% zgonów wywołanych nowotworami złośliwymi skóry, choć stanowi jedynie 4% spośród nich [6]). Dlatego też, przyjęcie tak długiego horyzontu czasowego analizy umożliwi pokazanie rzeczywistych kosztów leczenia tego nowotworu w przeciągu całego życia pacjenta.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, wykonano analizę w horyzoncie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [2]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.

4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania ipilimumabu z obecnie stosowanymi schematami leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym przerzutowym czerniakiem wykonano:

- analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji inkrementalnych współczynników efektywności kosztów (ICER) oraz użyteczności kosztów (ICUR),
- analizę koszty-efektywność (CEA) oraz analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystujące technikę modelowania, których wynikiem są, odpowiednio, inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR).

Wybór techniki koszty-efektywność / koszty-użyteczność, wynika z faktu, iż zostały porównane dane dotyczące skuteczności klinicznej różnych schematów leczenia pochodzące z odrębnych badań klinicznych. Nie zastosowano analizy minimalizacji kosztów, która jest techniką najczęściej stosowaną w sytuacji braku bezpośrednich badań klinicznych lub braku możliwości wykonania analizy pośredniej. Uzasadnieniem takiego postępowania była duża zgodność kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia, co daje podstawę do porównania ich wyników pod względem skuteczności. W sytuacji, kiedy brak jest standardowego sposobu postępowania w leczeniu analizowanej grupy chorych, a specjaliści onkolodzy wskazują na badania kliniczne, jako potencjalną szansę dla pacjentów, porównanie wyłącznie kosztów terapii nie miałyby znaczącej wartości.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania ipilimumabu (preparat Yervoy™, 3 mg/kg masy ciała, 4 dawki, co 21 dni) w ramach TPZ w populacji pacjentów

z zaawansowanym czerniakiem w Polsce, posłużono się modelem Markowa skonstruowanym przez firmę *IMS Health*, udostępnionym przez firmę *BMS*. Jest to standardowa technika w modelowaniu procesów chorobowych, w których koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu długoletniego horyzontu czasowego.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których może znaleźć się pacjent:

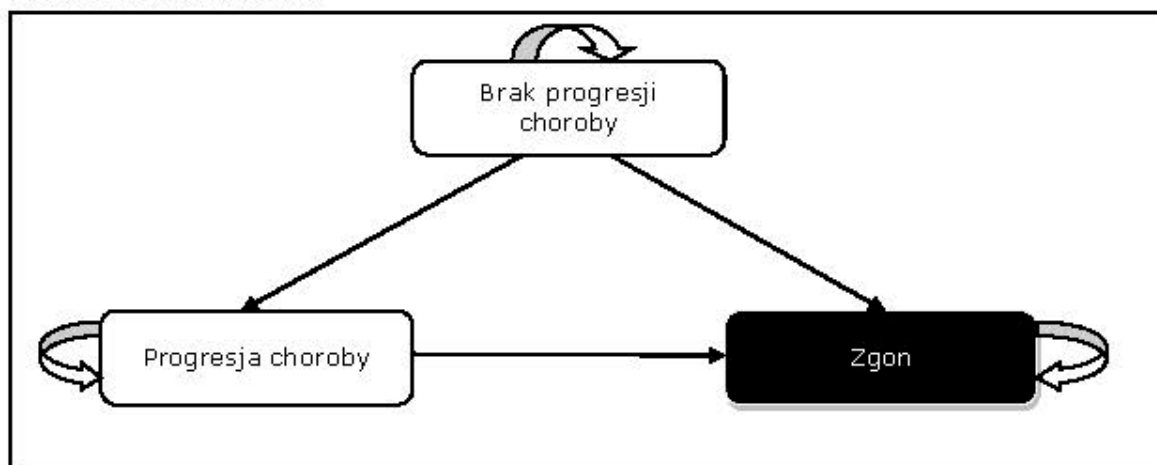
- brak progresji choroby,
- progresja choroby,
- zgon – stan terminalny (absorbujący).

Do stanu *brak progresji* choroby pacjenci mogą trafić w wyniku odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby. W zależności od rodzaju odpowiedzi (CR/PR lub stabilizacja choroby) przypisywane są pacjentom w tym stanie różne użyteczności. Jednakże, rodzaj odpowiedzi nie ma wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w rozdziale 4.2.3.

Zgodnie z definicją, progresja choroby to powiększenie się zmian mierzalnych >25% lub pojawienie się nowych zmian ogniskowych [14]. Moment wystąpienia dalszego rozwoju choroby, pomimo zastosowanego leczenia, w niniejszej analizie przyjęto, jako granicę pomiędzy rozważanymi stanami modelu.

Uproszczony schemat drzewa decyzyjnego oraz dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawiono poniżej (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



4.2.2. Założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.

- Długość jednego cyklu modelu określono na 3 tygodnie (czas równy jednemu podaniu ipilimumabu, a także średni czas jednego cyklu obecnie stosowanych schematów leczenia zaawansowanego czerniaka).
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć i wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym *Hodi 2010* [9], włączonym do analizy efektywności klinicznej [4].
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające średnią wagę pacjenta oszacowano korzystając z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [15].
- W analizie podstawowej przyjęto [REDACTED] horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. W sytuacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, jest to równoznaczne z przyjęciem horyzontu dożywności. W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym cyklu użyto korekty połowy cyklu.

[REDACTED] Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby pacjentów stosujących terapię ipilimumabem oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera przedstawionych w badaniu *Hodi 2010* [9]. [REDACTED]

- Dane dotyczące przeżywalności (*Przeciętne dalsze trwanie życia*) u pacjentów przeżywających więcej niż 6 lat zostały skalkulowane przy użyciu naturalnej historii choroby czerniaka w stadium IV. Dane te dostępne dla 15 lat obserwacji zostały przedstawione w publikacji *Balch 2001* [13], dostarczonej przez Zleceniodawcę.
- Podobnie jak w przypadku modelu wykonanego przez *IMS Health* [41], dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia pacjenta w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie zaczerpnięto z dostarczonej przez Zleceniodawcę publikacji [REDACTED]. Również na podstawie ww. publikacji przyjęto dane dotyczące obniżenia użyteczności związanej z leczeniem pacjenta z powodu działań niepożądanych terapii.
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty substancji czynnych, podania leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych. Uwzględniono również koszty związane z dalszym monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta oraz leczeniem po zakończeniu podawania chemioterapii (m.in. opieka paliatywna, opieka terminalna).

- Ze względu na brak danych odnośnie do zakresu stosowania się pacjentów do wskazań i zaleceń lekarza w analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%.
- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych [2].

4.2.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

IPILIMUMAB

Dane dotyczące skuteczności klinicznej terapii ipilimumabem (preparat Yervoy™), stosowanej u pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, zaczerpnięto z poprzedzającej niniejsze opracowanie analizy klinicznej [4], a w szczególności z danych odnoszących się do publikacji *Hodi 2010* [9].

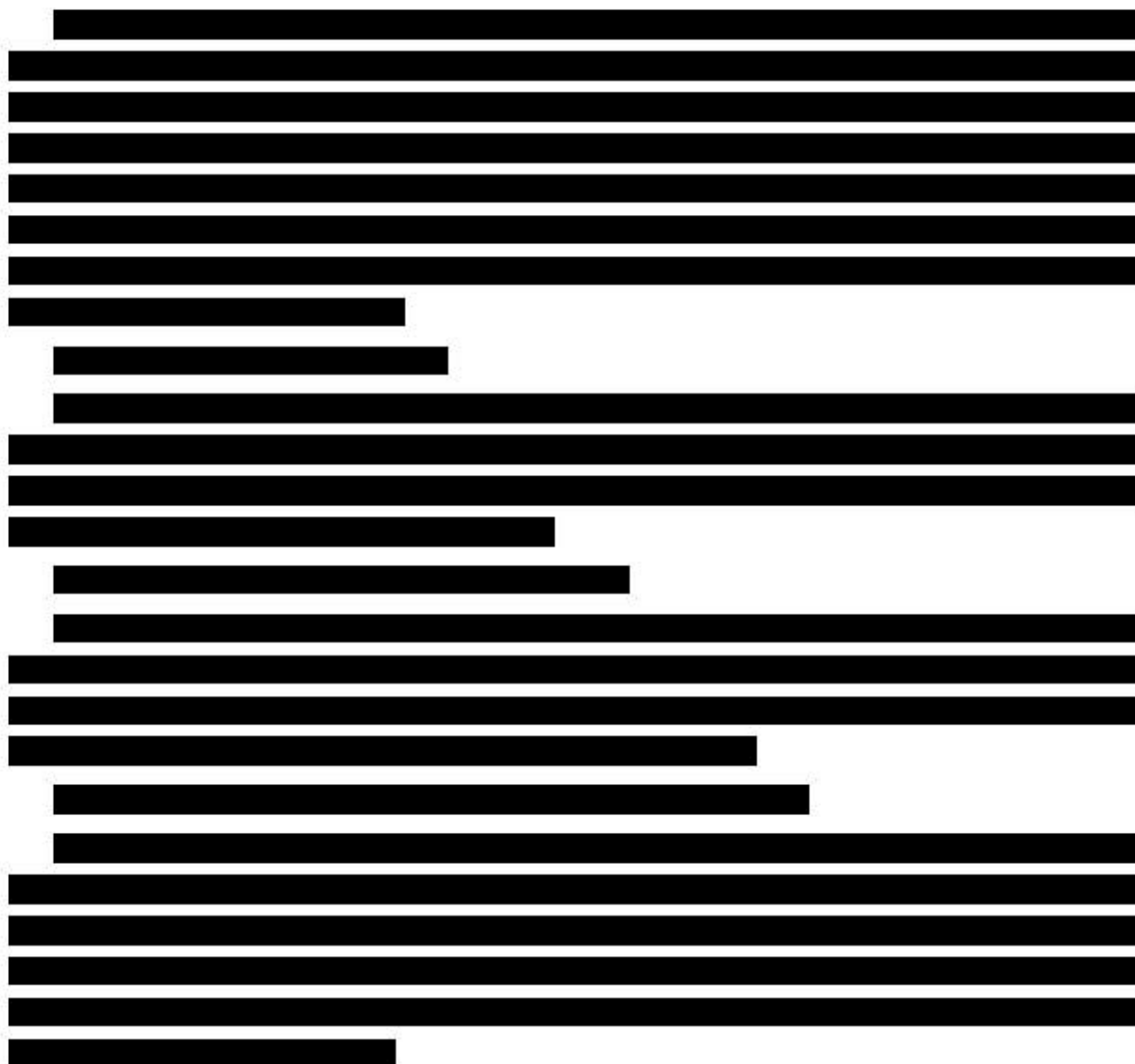
Na podstawie ww. publikacji założono, że mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała w czterech dawkach co 21 dni wynosi **10,1 miesięcy** (95% CI: 8,0 – 13,8). Natomiast mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wynosi **2,86 miesięcy** (95% CI: 2,76 – 3,02).

Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem pełne 4 dawki terapii przyjęło 64,2% chorych. Najczęstszą przyczyną nie kontynuowania terapii było wystąpienie progresji choroby. Całkowitą lub częściową odpowiedź na zastosowane leczenie uzyskało **10,9%** pacjentów (95% CI: 6,3 – 17,4), zaś średni czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi wyniósł **3,18 miesięcy** (95% CI: 2,75 – 3,60).

OBECNIE STOSOWANE SCHEMATY LECZENIA

	4
	5

Mediana całkowitego przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących gp100 wyniosła **6,4 miesięcy** (95% CI: 5,5 – 8,7), natomiast mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła **2,76 miesięcy** (95% CI: 2,73 – 2,83). Częściową odpowiedź na zastosowane leczenie uzyskało **1,5%** pacjentów (95% CI: 0,2 – 5,2), zaś średni czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi wyniósł **2,74 miesięcy** (95% CI: 2,12 – 3,37).



4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W analizie kosztów, która została przeprowadzona w marcu 2011 r., uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków stosowanych w leczeniu chorych z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania uwzględnionych w niniejszej analizie;
- koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów;
- koszty leczenia powikłań zastosowanych metod leczenia, na które składają się:

- o koszty hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem powikłania;
- o koszty farmakoterapii stosowanej w leczeniu ambulatoryjnym powikłań;
- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu terapii,
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

Nie zidentyfikowano kosztów niemedycey, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące dla porównywanych metod leczenia. W analizie pominięto również koszty pośrednie ze względu na brak danych odpowiadających warunkom polskim.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

- koszt ipilimumabu (preparat Yervoy™) wyznaczono w oparciu o podaną przez producenta leku (firmę BMS) cenę dla fiolki zawierającej 50 mg i 200 mg substancji czynnej;

█ koszty leków █
█
█
█

- koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w poradni onkologicznej wyznaczono w oparciu o wycenę punktową porad (kompleksowej, specjalistycznej) zawartą w Zarządzeniu nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 roku [21] oraz ceny punktów świadczeń wyznaczone na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2011 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [22];
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem ipilimumabu wyznaczono w oparciu o *Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne*, stanowiący załącznik nr 1g do Zarządzenia Nr 65/2009 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. [20] oraz cenę punktu za świadczenia szpitalne wyznaczoną na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2011 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [22];
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem obecnie stosowanych schematów chemioterapii wyznaczono w oparciu o *Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* stanowiący załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. [23] oraz o cenę punktu za świadczenia szpitalne wyznaczoną na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2011 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [22];
- koszty hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem powikłań wyznaczono poprzez przyporządkowanie chorych do Jednorodnych Grup Pacjentów zgodnie z zasadami przedstawionymi w Zarządzeniu nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 roku [24] (wraz z późniejszymi zmianami) i przy zastosowaniu listy rozpoznań ICD 10 oraz listy procedur ICD 9 zamieszczonych w wersji 26 pliku parametryzującego [26];

- koszty leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych związanych z chemioterapią zaczerpnięto z *Bazy Informacji o Lekach Refundowanych*, zamieszczonej na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia [27] lub, w przypadku braku refundacji leku, z *Indeksu Leków* zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna [28];
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej oszacowano w oparciu o *Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej* [32] oraz *Katalog zakresów świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych* [33].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- średni wiek pacjentów równy 57 lat przyjęto, jako równy średniemu wiekowi pacjentów włączonych do badania klinicznego III fazy dla ipilimumabu [9];
- średnią masą ciała pacjenta przyjęto na podstawie raportu z badania ankietowego Polaków przeprowadzonego przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku [15];
- średnią powierzchnię ciała pacjenta równą 1,79 m² przyjęto na podstawie publikacji *Sacco 2010* [35];
- sposób dawkowania poszczególnych preparatów oraz rodzaj terapii stosowanych w leczeniu działań niepożądanych związanych z chemioterapią ustalono w oparciu o informacje z literatury medycznej [36, 38] konsultowane drogą mailową z ekspertem medycznym;
- w ramach farmakoterapii stosowanej w leczeniu działań niepożądanych stosowanych terapii wybrano leki o najniższej, z punktu widzenia pacjenta, cenie za dzienną dawkę leku, a następnie (w przypadku równej ceny z punktu widzenia pacjenta) najniższej cenie brutto za dzienną dawkę leku;
- rodzaj badań diagnostycznych oraz odsetek pacjentów, u których są wykonywane, związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów oraz opieką paliatywną, został ustalony na podstawie opinii eksperta oraz założeń przyjętych w modelu wykonanym przez *IMS Health*.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednio koszty medyczne, które wykorzystano w dalszej części analizy. Wykorzystane w analizie dane kosztowe odzwierciedlają stan na marzec 2011 (data zakończenia analizy kosztów).

4.2.4.1. Koszty leków

IPILIMUMAB

Preparat Yervoy™ jest podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta w postaci 90-minutowej infuzji w czterech dawkach, co 3 tygodnie [1]. Pełna terapia, tj. jeden cykl leczenia obejmuje cztery podania leku. W poniższej tabeli przedstawiono cenę za jednostkowe opakowanie leku podaną przez producenta, firmę *Bristol-Myers Squibb*. Cena ta zawiera marżę oraz podatek VAT.

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

Na podstawie badania ankietowego *Waga i nadwaga Polaków* przeprowadzonego przez firmę *Estymator* [15] oszacowano średnie zużycie ipilimumabu na pacjenta podczas jednego podania leku. W analizie podstawowej zaokrąglono przeciętne zużycie substancji czynnej otrzymane na podstawie bezpośrednich kalkulacji do pełnych opakowań leku. Odpowiednie obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Kalkulacje średniej ceny ipilimumabu na podanie w zależności od masy ciała pacjenta

Przedział wagowy [kg]	Środek przedziału [kg]	Zużycie leku [mg]	Zużycie fiolek zawierających 200 mg leku	Zużycie fiolek zawierających 50 mg leku	Koszt leku na podanie [PLN]	Odsetek Polaków w danym przedziale wagowym
<50	43	129	0	3	[REDACTED]	0,047
51 - 55	53	159	0	4	[REDACTED]	0,064
56-60	58	174	0	4	[REDACTED]	0,117
61-65	63	189	0	4	[REDACTED]	0,117
66-70	68	204	1	1	[REDACTED]	0,142
71-75	73	219	1	1	[REDACTED]	0,155
76-80	78	234	1	1	[REDACTED]	0,112
81-85	83	249	1	1	[REDACTED]	0,080
86-90	88	264	1	2	[REDACTED]	0,070
91-95	93	279	1	2	[REDACTED]	0,035
96-100	98	294	1	2	[REDACTED]	0,030
≥ 100	125*	375	1	4	[REDACTED]	0,030
Średnia cena ipilimumabu na jedno podanie					[REDACTED]	

*założenie przyjęte na podstawie modelu wykonanego przez IMS Health

W analizie podstawowej założono, że średni koszt ipilimumabu na pacjenta na jedną dawkę wynosi [REDACTED], natomiast [REDACTED] na pełny cykl leczenia (cztery podania leku).

Zgodnie z badaniem klinicznym *Hodi 2010* [9] nie wszyscy pacjenci w rzeczywistości przyjmują pełny cykl terapii. Powodem braku kontynuacji leczenia najczęściej jest progresja choroby. Zgodnie

z ww. badaniem 67,2% pacjentów biorących w nim udział przyjęła cały planowy cykl leczenia (4 dawki ipilimumabu). Na podstawie szczegółowych danych z badania klinicznego otrzymanych od Zleceniodawcy w poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którzy przyjęli, odpowiednio, jedną, dwie, trzy lub cztery dawki ipilimumabu (dokument został opublikowany w sierpniu 2011 roku [34]).

Tabela 3.
Liczba pacjentów oraz przyjętych przez nich dawek ipilimumabu

Liczba przyjętych dawek ipilimumabu	Liczba pacjentów, którzy przyjęli określoną liczbę dawek	Odsetek pacjentów, którzy przyjęli określoną liczbę dawek
1	10	7,6%
2	16	12,2%
3	17	13,0%
4	88	67,2%
Suma	131	100%

Średnia liczba dawek ipilimumabu przyjęta przez pacjenta skalkulowana na podstawie powyższych danych wynosi 3,4. [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości oszacowano koszt terapii wynikający z dokładnego zużycia ipilimumabu na pacjenta. Przyjęto średnią masę ciała osoby dorosłej równą 72,51 kg [15], przy której przeciętna dawka ipilimumabu na jedno podanie terapii wynosi 217,53 mg. Dodatkowo, testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia minimalnej oraz maksymalnej średniej masy ciała odpowiadającej średniej wadze kobiet i mężczyzn w Polsce.

OBECNIE STOSOWANE SCHEMATY LECZENIA

Z uwagi na brak wytycznych, w jednoznaczny sposób określających standardowe postępowanie w leczeniu pacjentów z czerniakiem w nieresekcyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, w niniejszej analizie porównano terapię ipilimumabem [REDACTED]

[REDACTED]

Średnią powierzchnią ciała pacjenta równą 1,79 m² przyjęto na podstawie badania Sacco 2010 [35]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia minimalnej i maksymalnej powierzchni ciała na wyniki analizy. Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości podano w nawiasach.

Tabela 5.

[REDACTED]

4.2.4.2. Koszty podania leków

[REDACTED]. W niniejszej analizie założono, że podawanie ipilimumabu odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem terapeutycznego programu zdrowotnego [20]. [REDACTED]

[REDACTED] Obie uwzględnione w analizie hospitalizacje wycenione są na taką samą liczbę punktów i generują taki sam koszt.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	.	.	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	:	.	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	.	.	-	-	-

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.2.4.3. Koszty monitorowania

Podanie chemioterapii w leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania wymaga ciągłego monitorowania przebiegu leczenia. Zgodnie z opinią eksperta medycznego, u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia, przed podaniem chemioterapeutyków konieczne jest wykonanie RTG klatki piersiowej oraz morfologii i biochemii krwi. Badania krwi są następnie powtarzane przed podaniem każdego cyklu leczenia. Poza ww. badaniami, u większości chorych wykonuje się również USG jamy brzusznej oraz tomografię komputerową wybranych obszarów ciała. W niniejszej analizie założono, że w trakcie 4 cykli leczenia badanie USG oraz TK zostanie wykonane średnio jeden raz u pacjenta. Badanie radiologiczne oraz analiza krwi należą do świadczeń rozliczanych w ramach porady (specjalistycznej lub kompleksowej) w poradni onkologicznej. W analizie przyjęto, że pierwsza wizyta pacjenta w poradni przed podaniem chemioterapii jest poradą kompleksową, zaś kolejne to porady specjalistyczne. Badania ultrasonograficzne oraz tomografii komputerowej należą do grupy świadczeń kosztochłonnych i są rozliczane odrębnie. Szacunkowy koszt monitorowania leczenia zaawansowanego czerniaka przedstawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 8.
Koszt porady kompleksowej i specjalistycznej w poradni onkologicznej

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Porada kompleksowa	9	10,32	92,88	[20]
Porada specjalistyczna	4		41,28	

* stan na 08.03.2011

Tabela 9.
Koszt ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Badania ultrasonograficzne-Doppler duplex	15	6,72	100,80	[22, 37]
TK: badanie głowy - bez i ze środkiem kontrastowym (łącznie)	30	8,65	259,50	
TK: innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym (łącznie)	45		389,25	

* stan na 08.03.2011

Tabela 10.
Koszt całkowity monitorowania leczenia

Nazwa świadczenia	Liczba powtórzeń w trakcie terapii	Koszt całkowity świadczenia w trakcie terapii [PLN]
Porada kompleksowa w poradni onkologicznej	1	92,88

Nazwa świadczenia	Liczba powtórzeń w trakcie terapii	Koszt całkowity świadczenia w trakcie terapii [PLN]
Porada specjalistyczna w poradni onkologicznej	3	123,84
Badania ultrasonograficzne-Doppler duplex	1	100,80
Badania tomografii komputerowej (TK)*	1	324,38
Koszt całkowity		641,90

* koszt średni dla TK głowy i innej okolicy anatomicznej

4.2.4.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

[REDAKTOWANE]. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych osiągnie stopień 3 lub 4 według skali WHO konieczne jest zastosowanie leczenia. W przypadku niższych stopni nasilenia działań niepożądanych leczenie nie zawsze jest wymagane, zatem w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień ≥ 3) działań niepożądanych.

Z uwagi na brak badań w sposób bezpośredni porównujących terapię ipilimumabem oraz [REDAKTOWANE], zestawiono dane o częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych z odrębnych badań klinicznych. Analiza kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów w wybranych badaniach wykazała znaczne podobieństwo leczonych grup do populacji poddanej terapii ipilimumabem, co pozwoliło na wykorzystanie danych w nich zawartych. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w stopniu ≥ 3 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

bd – brak danych; * w nawiasie podano odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna

Przy szacowaniu kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych wykorzystano opinię eksperta medycznego [36, 38] oraz dostępne dane literaturowe [36, 38].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU POKARMOWEGO

Do najczęściej występujących efektów ubocznych leczenia nowotworów ze strony układu pokarmowego należą: biegunka, nudności, wymioty oraz zaparcia. W niniejszej analizie założono, że pacjenci, u których wystąpią ww. działania niepożądane będą leczeni ambulatoryjnie. Przyjęto, że chorzy w nieoperacyjnym III stopniu zaawansowania czerniaka oraz w stopniu IV znajdują się pod stałą opieką poradni onkologicznej. Zatem leczenie zaburzeń ze strony układu pokarmowego będzie się odbywało w ramach dodatkowej wizyty specjalistycznej w poradni onkologicznej. Informację o farmakoterapii związanej z leczeniem zaczerpnięto z podręcznika *Catane* [36]. Wybrano najtańsze preparaty refundowane pod względem ceny za dzienną dawkę leku (charakterystyka wybranych preparatów – patrz załącznik 8.4). W poniższej tabeli przedstawiono sposób leczenia ww. działań niepożądanych w warunkach ambulatoryjnych oraz jego koszt jednostkowy (koszt porady – patrz Tabela 8).

Tabela 12.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego leczonych ambulatoryjnie

Działanie niepożądane	Procedury	Koszt leczenia [PLN]	Źródło
Biegunka	Porada onkologiczna (1x) + loperamid 10 mg/dobę (6 dni)*	46,52	[38]
Nudności i wymioty	Porada onkologiczna (1x) + ondansetron w dawce 8 mg 2 razy dziennie(5 dni)*	122,28	[36]

Działanie niepożądane	Procedury	Koszt leczenia [PLN]	Źródło
Zaparcie***	Porada onkologiczna (1x) + lactuloza 30ml/dobę (6 dni)** albo Porada onkologiczna (1x) + czopki glicerynowe 2 mg/na noc (5 dni)**	41,28	[36, opinia eksperta]

* wybrano najtańszy lek zawierający ondansetron w dawce 8 mg z perspektywy NFZ (stan na 09.03.2011);

** lactuloza oraz czopki glicerynowe nie podlegają refundacji, zatem ich koszt nie wpływa na koszt

TPZ;*** założono równomierne rozłożenie dwóch rodzajów procedur;

Poza ww. działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, w wyniku stosowanego leczenia może dojść również do zapalenia okrężnicy. Ze względu na zaawansowany stan pacjentów z czerniakiem, rozważanych w ramach niniejszej analizy założono, że leczenie zapalenia okrężnicy będzie się odbywało w warunkach szpitalnych. Poniżej przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia.

Tabela 13.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia zapalenia okrężnicy

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Zapalenie okrężnicy	F56 Choroby zapalne jelit > 17 r.ż.	K52.1 Toksyczne zapalenie żołądka, jelit i okrężnicy	80	4 080,00	[26, 22]

** stan na 10.03.2011;

BÓL NOWOTWOROWY

Najczęściej występującym objawem zaawansowanej choroby nowotworowej jest przewlekły ból. Objaw ten może mieć różne umiejscowienie, jednak zasady jego leczenia są podobne. Opierają się one na wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia, które bazują na trójstopniowej drabinie analgetycznej [39]. Sposób leczenia przeciwbólowego zmienia się w zależności od stopnia nasilenia bólu. W przypadku bólu o małym natężeniu należy rozpocząć leczenie od leków I stopnia (nieopiodowe, czyli niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol). W razie ich nieskuteczności, należy włączyć do leczenia słabe opioidy z II stopnia (kodeina, tramadol), a następnie silne opioidy (morfina, fentanyl), przy jednoczesnym stosowaniu leków z I stopnia drabiny analgetycznej. Stosowanie się do zaleceń WHO umożliwi kontrolę bólu nowotworowego u około 90% pacjentów [36, 38, 39].

W niniejszej analizie założono, że pacjenci z zaawansowanym czerniakiem będą objęci stałą opieką w poradni leczenia bólu (porada specjalistyczna raz w miesiącu). Założono, że pacjenci będą otrzymywać leki przeciwbólowe II lub III stopnia drabiny analgetycznej wraz z jednoczesnym stosowaniem paracetamolu (I stopień) ze względu na znaczne zaawansowanie choroby. Wybrano najtańsze preparaty refundowane pod względem ceny za dzienną dawkę leku (charakterystyka wybranych preparatów – patrz załącznik 8.4).

Tabela 14.
Koszt porady specjalistycznej w poradni leczenia bólu

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Porada specjalistyczna	4	8,64	34,56	[20,22]

* stan na 10.03.2011

Tabela 15.
Dawkowanie i miesięczny koszt leczenia poszczególnymi lekami przeciwbólowymi

Nazwa substancji	Dawkowanie	Ilość dawek na miesiąc	Koszt NFZ*** [PLN]	Źródło
Paracetamol*	500 mg, co 4 godz.	180	0,00	[28]
Tramadol	100 mg, co 12 godz.	60	48,46	[27]
Dihydrokodeina	60 mg, co 12 godz.	60	55,25	
Morfina	od 10 mg, co 8 godz.	90	65,26	
Fentanyl**	1 plaster na 72 godz.	10	115,58	

* lek nierefundowany – koszt paracetamolu nie wpływa na koszt całkowity TPZ;

** pacjent płaci ryczałt za opakowanie w wysokości 3,20 PLN;

*** stan na 10.03.2011; koszty leków podane przy założeniu zakupu pełnego opakowania leku niezależnie od liczby potrzebnych dawek;

W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują paracetamol, jako lek najczęściej stosowany w I stopniu leczenia bólu [36]. Ze względu na brak danych na temat odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwbólowe założono, iż 50% pacjentów leczonych przeciwbólowo analgetykami II stopnia będzie przyjmowało tramadol, a 50% - dihydrokodeinę. W przypadku pacjentów stosujących analgetyki III stopnia połowa z nich będzie przyjmowała morfinę, a połowa fentanyl.

Na podstawie powyższych założeń oraz danych przedstawionych w Tabeli 14 i Tabeli 15 szacunkowy miesięczny koszt leczenia bólu nowotworowego u jednego pacjenta wynosi średnio **176,84 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

ZNUŻENIE

Zgodnie z definicją podaną przez NCCN znużenie (zmęczenie, astenia) to „nietypowe, utrzymujące się, subiektywne poczucie znużenia związane z chorobą nowotworową lub jej leczeniem, zakłócające zwykłe funkcjonowanie” [36]. Stopień 3 znużenia określany jest, jako ciężkie zmęczenie, utrudniające czynności dnia codziennego, a 4 stopień określany jest, jako upośledzenie [29]. Zmęczenie u pacjentów z chorobą nowotworową może towarzyszyć innym objawom, np. depresji, bólowi, jadłowstrętowi, bezsenności, duszności, lękom, nudnościom, anemii. Głównym celem leczenia zmęczenia jest zmniejszenie stopnia jego nasilenia. W niższych stopniach nasilenia znużenia pomocna może być zmiana trybu życia chorego, w szczególności zalecane jest wykonywanie ćwiczeń fizycznych.

W przypadku znacznego nasilenia dolegliwości konieczne staje się włączenie leczenia farmakologicznego. W zależności od współistnienia innych działań niepożądanych (np. zmniejszenie apetytu, anemia) wdrażane jest odpowiednie leczenie. Według opinii eksperta, w przypadku nowotworowego wyniszczenia organizmu (kacheksji), zasadne jest przyjmowanie megestrolu. Biorąc pod uwagę fakt, że rozpatrywane w analizie przypadki występowania znużenia są ciężkimi dolegliwościami, często powiązаны z innymi schorzeniami, takimi jak utrata masy ciała, czy też brak apetytu, założono, że leczenie znużenia będzie przeprowadzane w podobny sposób, co wyniszczenie organizmu. W niniejszej analizie przyjęto, że w leczeniu znużenia w stopniu nasilenia ≥ 3 wg skali WHO pacjentom podaje się leki progestagenne zwiększające apetyt, co wpływa na wzrost spożycia kalorii[36]. Koszt leczenia pacjenta z zaawansowanym czerniakiem cierpiącego z powodu znużenia z perspektywy NFZ przedstawiono poniżej (charakterystyka wybranego leku – patrz załącznik 8.4).

Tabela 16.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia znużenia

Działanie niepożądane	Procedury	Koszt leczenia [PLN]**	Źródło
Znużenie	Porada onkologiczna (1x) + megestrol 400-800 mg/dobę (przez 2 miesiące)*	625,28	[36,28]

* w analizie przyjęto średnią dawkę 600 mg/dobę;

** stan na 10.03.2011;

DUSZNOŚĆ

Chemioterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów mogą przyczyniać się do zmniejszenia wydolności oddechowej chorego, a co za tym idzie powodować uczucie duszności. W łagodzeniu objawów duszności najczęściej zalecana jest tlenoterapia oraz farmakoterapia za pomocą leków rozszerzających oskrzela. Dodatkowo mogą być stosowane glikokortykoidy, opioidy oraz benzodiazepiny [36]. Również leki stosowane w leczeniu bólu nowotworowego mogą być ordynowane pacjentom cierpiącym z powodu duszności spoczynkowej (stopień 3 wg skali WHO).

Z uwagi na fakt, że analizowane działanie niepożądane – duszność w stopniu nasilenia ≥ 3 wg skali WHO – dotyczy pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w niniejszej analizie przyjęto, że będzie ono leczone w warunkach szpitalnych. Szacunkowy koszt jednostkowy leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia duszności

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – wa runek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Duszność	D37 Inne choroby układu oddechowego	R06.0 Duszność	36	1 836,00	[22,26]

NEUROPATIA CZUCIOWA

Najczęstszym zespołem objawów neurologicznych związanych ze stosowaniem chemioterapeutyków w leczeniu nowotworów jest polineuropatia czuciowa, ruchowa lub mieszana [38]. Neuropatia czuciowa w stopniu nasilenia 3 lub 4 wg skali WHO objawia się silnymi i bardzo silnymi parastezjami oraz znacznym osłabieniem ogólnym. Z uwagi na zaawansowaną postać czerniaka, występującą w analizowanej grupie pacjentów oraz istotnym nasileniem neuropatii czuciowej, w niniejszej analizie założono leczenie tego działania niepożądanego stosowanej chemioterapii w warunkach szpitalnych. W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia neuropatii w warunkach szpitalnych.

Tabela 18.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia neuropatii

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – wa runek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Neuropatia czuciowa	A31 Choroby nerwów obwodowych	G62.0 Polineuropatia wywołana przez leki	30	1 530,00	[22,26]

*stan na 10.03.2011

INFEKcje

U chorych z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, leczonych za pomocą chemioterapii, może dochodzić do infekcji będących niepożądanym działaniem zastosowanej terapii. Z uwagi na fakt, że w badaniach klinicznych dotyczących analizowanych schematów leczenia nie podano szczegółowo, jakiego typu infekcje występowały u badanych pacjentów, w niniejszej analizie założono, że jest to niepowikłane zapalenie płuc wymagające leczenia w warunkach szpitalnych.

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia infekcji w warunkach szpitalnych.

Tabela 19.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia infekcji

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – wa runek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Infekcje	D48 Zapalenie płuc bez powikłań	J15.9 Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	25	1 275,00	[22,26]

*stan na 10.03.2011

NIEDOCIŚNIENIE

Leki stosowane w chemioterapii zaawansowanego czerniaka mogą wywołać u pacjenta niedociśnienie tętnicze. Jeżeli zaburzenie występuje w stopniu 3 konieczna jest ciągła (≥ 24 godzinna) terapia, po której najczęściej dochodzi do ustąpienia objawów. Natomiast w przypadku

niedociśnienia w 4 stopniu nasilenia wg skali WHO może dojść do upośledzenia czynności narządów koniecznych do życia pacjenta [29]. Z powodu potrzeby zastosowania ciągłej terapii oraz mając na uwadze zaawansowany stopień czerniaka w analizowanej grupie pacjentów przyjęto, że niedociśnienie jest leczone w warunkach szpitalnych.

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia.

Tabela 20.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia niedociśnienia

Działanie niepożądane	Kod i nazwa JGP	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Niedociśnienie	E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	I95.2 Niedociśnienie tętnicze wywołane przez leki	53	2 703,00	[22,26]

*stan na 10.03.2011

HEMATOLOGICZNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do hematologicznych działań niepożądanych często występujących u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych za pomocą chemioterapii należą: anemia, gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia i granulocytopenia.

Zdaniem eksperta medycznego, [REDAKTOWANE], w przypadku anemii zaleca się kilkugodzinną hospitalizację, celem przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Na koszt tego zabiegu składają się koszty przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz związana z tym zabiegiem hospitalizacja. Analogicznie rozliczany jest, stosowany w przypadku trombocytopenii (małopłytkowości), zabieg przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych. Sposób rozliczania tych świadczeń opisują załączniki nr 2 i 3 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. [30, 31].

Tabela 21.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia szpitalnego hematologicznych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Procedura	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Anemia	Przetoczenie koncentratu/napromienianego koncentratu krwinek czerwonych (5.53.01.0000940) + Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464)	3,2 + 5	418,20	[21, 30, 31]
Trombocytopenia	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (5.53.01.0000943) + Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464)	1,6 + 5	336,60	

*stan na 10.03.2011

Zdaniem eksperta, leczenie leukopenii, granulocytopenii oraz neutropenii przeprowadzane jest ambulatoryjnie i polega na podskórnej iniekcji czynników wzrostu G-CSF. W analizie przyjęto, że leczenie tych działań niepożądanych wymaga specjalistycznej wizyty oraz zastosowania

klasycznego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów: filgrastimu. Założono, że wystarczy jednorazowa dawka leku (30 mln j.m.). Koszt najtańszego dostępnego preparatu wynosi 163,37 PLN [27], w tym cena dla pacjenta wynosi 3,20 PLN (ryczałt).

Konieczność hospitalizacji z powodu granulocytopenii, neutropenii i leukopenii dotyczy jedynie chorych w IV stopniu zaawansowania. Założono, że połowa pacjentów doświadczy III a połowa IV stopnia zaawansowania tych chorób. Sposób rozliczania leczenia szpitalnego gorączki neutropenicznej oraz IV stopnia zaawansowania wyżej wymienionych chorób określono wykorzystując Optymalizator JGP [26].

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt jednostkowy leczenia hematologicznych działań niepożądanych.

Tabela 22.
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia leukopenii, granulocytopenii, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.

Działanie niepożądane	Procedura	Wycena punktowa	Koszt leczenia [PLN]*	Źródło
Granulocytopenia /neutropenia: stopień 3	Porada onkologiczna + Filgrastim (r.d.w. – 1 ampułkostrzykawka zawierająca 30mln j.m.)	4 pkt. (porada)	41,28+ 160,17 = 201,45	[19, 27]
Granulocytopenia /neutropenia – stopień 4	D83.8 Inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe (JGP: Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS)	49	2 499,00	[22, 26]
Leukopenia – stopień 4	D68.9 Nieokreślone zaburzenia krzepnięcia (JGP: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia)	11	561,00	
Gorączka neutropeniczna	D83.8 Inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe (JGP: Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS)	49	2 499,00	

*stan na 10.03.2011

ZESTAWIENIE KOSZTÓW LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Na podstawie informacji o rodzaju działań niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem [REDAKTOWANE] oraz częstości ich występowania (Tabela 11), a także korzystając z przedstawionych danych dotyczących kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych efektów ubocznych, oszacowano średni koszt leczenia przypadający na jednego pacjenta. Zestawienie kosztów związanych z terapią ipilimumabem oraz [REDAKTOWANE] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

1. biegunka, wymioty, nudności, zaparcia; 2. ból ogólnie, ból brzucha; ból głowy; 3. zmęczenie, w tym utrata apetytu; 4. duszność; 5. neuropatia czuciowa; 6. infekcje; 7. niedociśnienie; 8. anemia, trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, gorączka neutropeniczna, neutropenia;

* koszt leczenia bólu nowotworowego został oszacowany na jednego pacjenta na miesiąc;

4.2.4.5. Koszty leczenia po zakończeniu podstawowej chemioterapii

Analogicznie jak w modelu opracowanym przez *IMS Health*, w niniejszej analizie przyjęto następujące założenia:

- po zakończeniu chemioterapii do momentu wystąpienia progresji choroby stan zdrowia pacjenta podlega monitorowaniu (wizyty w poradni onkologicznej, badania krwi, TK, badania rezonansu magnetycznego, PET);
- potwierdzenie wystąpienia progresji wymaga jednokrotnego wykonania dodatkowych badań kontrolnych;
- w sytuacji wystąpienia progresji choroby pacjent jest poddawany opiece paliatywnej (wizyty w poradni onkologicznej i na oddziale szpitalnym, naświetlania, pielęgnarska opieka domowa, leczenie bólu);
- w okresie bezpośrednio poprzedzającym spodziewany zgon, pacjenci zostają objęci opieką w hospicjum stacjonarnym lub na oddziale medycyny paliatywnej (opieka terminalna).

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Yervoy™ [1] całkowita liczba podań ipilimumabu wynosi 4, dlatego nie zakładano możliwości dalszego przyjmowania ipilimumabu po zakończeniu podstawowej chemioterapii.

MONITOROWANIE STANU ZDROWIA PACJENTA PO ZAKOŃCZENIU TERAPII DO MOMENTU WYSTĄPIENIA PROGRESJI CHOROBY

Po zakończeniu podawania chemioterapii pacjent pozostaje w dalszym ciągu pod opieką lekarza prowadzącego leczenie. Ma to na celu bieżącą kontrolę stanu zdrowia chorego, a także umożliwić szybkie wykrycie ewentualnej progresji choroby. Zgodnie z wyżej przedstawionymi założeniami, monitorowanie stanu pacjenta polega na odbywaniu przez niego kontrolnych wizyt w poradni onkologicznej oraz wykonywaniu zaleconych badań krwi oraz badań obrazowych.

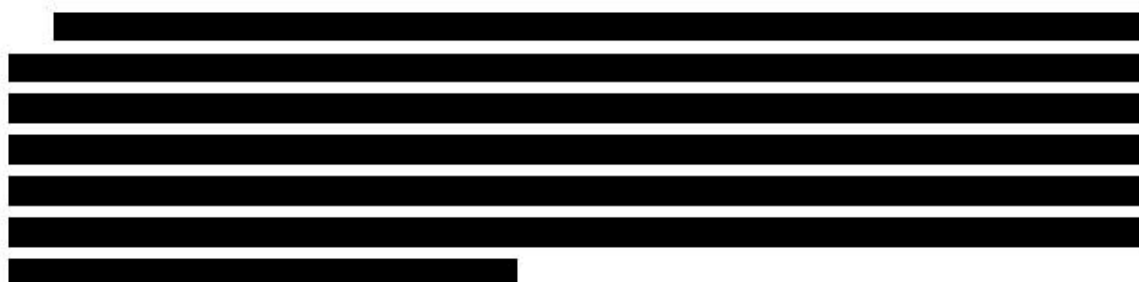
Jednostkowe koszty porady specjalistycznej w poradni onkologicznej oraz koszt wykonania tomografii komputerowej zostały przedstawione w rozdziale 4.2.4.3. Koszt wykonania badania

rezonansu magnetycznego (RM) oraz pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Koszt świadczeń

Nazwa świadczenia	Waga jednostki rozliczeniowej	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	60 pkt	8,61	516,60	[22, 37]
Pozytronowa tomografia emisyjna (PET)	świadczenie	-	4 500,00	[22,40]

* stan na 11.03.2011



Szacunkowy koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w okresie od zakończenia chemioterapii do momentu wystąpienia progresji przedstawiono w tabeli poniżej. Zestawiono koszty jednostkowe skalkulowane dla warunków polskich z założeniami przyjętymi w modelu wykonanym przez *IMS Health*. Zgodnie z polskim systemem rozliczeń świadczeń medycznych koszt wykonania badań krwi jest wliczony w cenę porady kompleksowej lub specjalistycznej w poradni kierującej pacjenta na badania. Stąd koszt ten nie został oszacowany odrębnie i nie przedstawiono częstości wykonywania badań krwi przez pacjentów w ramach monitorowania ich stanu zdrowia.

Tabela 25.
Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii aktywnej do wystąpienia progresji choroby

Parametr	Koszt świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte za sobą	Całkowity koszt [PLN]	Źródło
Wizyta w poradni onkologicznej	41,28	20%	0,67	5,50	[20,22]
TK: brzuch/miednica	389,25	100%	0,33	129,75	[22,37]
TK: klatka piersiowa	389,25	100%	0,33	129,75	
TK: głowa	259,50	25%	0,33	21,62	
RM głowy	516,60	50%	0,33	86,01	
PET	4 500,00	10%	0,33	150,00	[22,40]
Koszt całkowity				522,63	

POTWIERDZENIE WYSTĄPIENIA PROGRESJI CHOROBY

W sytuacji podejrzenia wystąpienia progresji czerniaka, pomimo wcześniej zastosowanego leczenia aktywnego, konieczne jest jednokrotne wykonanie dodatkowych badań kontrolnych. W zależności od stanu zdrowia pacjenta, mogą się one wiązać z wizytą w poradni onkologicznej, jak również z hospitalizacją na oddziale onkologicznym lub oddziale intensywnej terapii. Ze względu na brak dostępnych danych polskich dotyczących zużycia zasobów koniecznych do zdiagnozowania progresji, a także odsetka pacjentów, których one dotyczą, wykorzystano założenia przyjęte w modelu wykonanym przez *IMS Health*, opierające się na [REDACTED]. Dane kosztowe odpowiadające warunkom polskim zostały przedstawione w Tabeli 8, Tabela 9, Tabela 24 oraz w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Koszt hospitalizacji

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]*	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Hospitalizacja onkologiczna	11	51,00	561,00**	[20, 22]
Hospitalizacja na OAiIT	59,8***	51,00	3 049,80	[22,31]

* stan na 11.03.2011; ** za osobodzień; *** przyjęto średnią liczbę punktów wg skali TISS-28 dla dorosłych;

Polskie dane kosztowe oraz informacje na temat zużytych zasobów i odsetka pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń przyjętych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Koszt jednorazowy badań potwierdzających wystąpienie progresji choroby

Parametr	Koszt świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte za sobą	Całkowity koszt [PLN]	Źródło
Wizyta w poradni onkologicznej	41,28	88%	2	72,24	[20,22]
Hospitalizacja na oddziale onkologicznym	516,00	13%	6 dni	420,75	[20, 22]
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii	3 049,80	13%	3,5 dnia	381,23	[22,31]
TK: brzuch/miednica	389,25	75%	1	291,94	[22,37]
TK: klatka piersiowa	389,25	75%	1	291,94	
TK: głowa	259,50	18%	1	45,41	
RM głowy	516,60	75%	1	387,45	
Koszt całkowity				1 890,95	

OPIEKA PALIATYWNA

Opieka paliatywna jest całościową opieką nad pacjentami w postępującej chorobie, która nie poddaje się leczeniu przyczynowemu. Jej celem jest poprawa jakości życia pacjentów oraz ich rodzin. Zajmuje się uśmierzaniem bólu i innych objawów choroby, łagodzeniem cierpień psychicznych, społecznych i duchowych oraz wspieraniem rodziny chorego. Opiekę tę sprawuje wielodyscyplinarny zespół, w którego skład wchodzi: lekarze, pielęgniarki, pracownicy socjalni, wolontariusze [38].

W ramach opieki paliatywnej pacjenci mogą korzystać z następujących świadczeń:

- leczenie szpitalne;
- domowe wizyty pracowników służby zdrowia (lekarze, pielęgniarki);
- opieka pielęgniarki środowiskowej;
- wizyty w poradni onkologicznej;
- wizyty w poradni radiologicznej.

Ponadto, pacjenci korzystają z refundowanych leków przeciwbólowych. Środki przeciwbólowe, które najczęściej są stosowane to morfina i niesteroidowe leki przeciwzapalne [39]. Z uwagi na fakt, że większość niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jak również paracetamol, który standardowo stosuje się w uśmierzaniu bólów o małym natężeniu, nie podlegają refundacji, w niniejszej analizie przyjęto założenie, że ich stosowanie nie stanowi obciążenia dla płatnika publicznego i uwzględniono jedynie koszt morfiny.

Z uwagi na brak polskich danych dotyczących zużytych zasobów (czas trwania świadczeń oraz liczby wizyt) oraz odsetka pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń, dane te zostały przyjęte na podstawie danych zawartych w modelu wykonanym przez *IMS Health* [41], tj. [REDACTED]

Tabela 28.
Koszty opieki paliatywnej

Parametr modelu	Świadczenie	Koszt świadczenia [PLN]/jednostka	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte zasoby	Całkowity koszt [PLN]	Źródło
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja onkologiczna	11 x 51 = 561,00 za osobodzień	5%	5 dni	140,25	[20, 22]
Wizyta domowa lekarza	Świadczenia w hospicjum domowym	42,06 za osobodzień	23%	6 dni	58,04	[32]
Wizyta domowa pielęgniarki			14%	7 dni	41,22	
Pielęgniarka środowiskowa opieki paliatywnej	Świadczeń w pielęgniarstwie długoterminowym	26,19 za osobodzień	43%	13 dni	146,40	[33]
Wizyta w poradni onkologicznej	Poradnia onkologiczna	4 x 10,32 = 41,28 za wizytę	31%	1,5 wizyty	19,20	[20]
Radioterapia	Hospitalizacja do teleradioterapii	6 x 51 = 306	8%	2	48,96	[30]

Parametr modelu	Świadczenie	Koszt świadczenia [PLN]/jednostka	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte zasoby	Całkowity koszt [PLN]	Źródło
Morfina	1 opakowanie leku Dolard (100 tabletek 0,01g)	65,26 za opakowanie zawierające miesięczną dawkę (65,26 / 30 = 2,18 dziennie)	34%	30 dni	22,19	[27]
Miesięczny koszt opieki paliatywnej					476,26	

KOSZTY OPIEKI TERMINALNEJ

Opieka terminalna jest opieką paliatywną sprawowaną wówczas, gdy przewidywany zgon pacjenta jest bliski. Stadium terminalne stanowi odrębną fazę choroby i szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Chociaż opieka paliatywna w zaawansowanej chorobie nowotworowej trwa tygodnie lub miesiące, opieka u schyłku życia ogranicza się na ogół do kilku dni lub co najwyżej 1-2 tygodni [36].

Chociaż większość chorych na zaawansowane nowotwory chce spędzić ostatnie chwile życia w domu, modele opieki domowej nie są wystarczająco rozwinięte [36]. Dla potrzeb analizy przyjęto założenie, że opieka medyczna sprawowana w ostatniej fazie choroby nowotworowej odbywa się w specjalistycznych ośrodkach do tego przystosowanych: w hospicjum lub w szpitalu na oddziale medycyny paliatywnej.

Zarówno pobyt w szpitalu na oddziale medycyny paliatywnej, jak również pobyt w hospicjum rozliczane są w ten sam sposób – jako świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym, a koszt jednego dnia pobytu w tych ośrodkach wynosi 213,64 PLN [32]. Odsetki pacjentów korzystających z tego świadczenia oraz średni czas pobytu na oddziale medycyny paliatywnej oraz w hospicjum stacjonarnym przyjęto na podstawie założeń modelu wykonanego przez *IMS Health* [41].

Tabela 29.
Koszty opieki terminalnej

Parametr modelu	Świadczenie	Koszt świadczenia /jednostka	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte zasoby	Całkowity koszt [PLN]	Źródło
Pobyt w szpitalu na oddziale medycyny paliatywnej	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	213,64 PLN / osobodzień	35%	5,25 dni	392,56	[22,32]
Pobyt w hospicjum			71%	25 dni	3792,11	
Całkowity koszt opieki terminalnej [PLN]					4184,67	

Osoby w stanie agonalnym, oprócz opieki medycznej, wymagają również wsparcia psychicznego i duchowego. Ważnym elementem opieki nad chorymi jest obecność bliskich, członków rodziny, często kapelana lub wolontariuszy, którzy podejmują działalność charytatywną

w hospicjach. Pomimo, że ten rodzaj opieki wymaga poświęcenia dużej ilości czasu na obecność przy chorym, nie stanowi obciążenia finansowego dla płatnika publicznego.

4.2.5. Parametry modelu

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono dane uwzględnione w modelu ekonomicznym dla leku Yervoy™ dotyczące użyteczności stanu zdrowia pacjentów oraz prawdopodobieństw przejść pomiędzy rozważanymi stanami w modelu.

4.2.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

Pacjenci cierpiący z powodu zaawansowanego czerniaka w nieoperacyjnym III lub w IV stopniu zaawansowania mają obniżoną jakość życia w stosunku do ludzi zdrowych. Zastosowane leczenie może z jednej strony przynieść poprawę zadowolenia pacjentów ze swojej sytuacji zdrowotnej (w sytuacji uzyskania odpowiedzi na terapię), z drugiej strony może doprowadzić do pogorszenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

W niniejszej analizie, podobnie jak w modelu wykonanym przez *IMS Health* [41], wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji [redacted]

Na podstawie wyników przedstawionych w ww. publikacji założono ponadto, że w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 nastąpi redukcja użyteczności według następującego schematu:

Corzystając z opinii eksperta medycznego oraz dostępnej literatury [36, 38] założono, że dłuższej hospitalizacji wymaga leczenie pacjentów, u których wystąpiły: infekcje, duszność, niedociśnienie lub zapalenie okrężnicy. Pozostałe działania niepożądane nie wymagają dłuższego niż 1 dzień pobytu pacjenta w ambulatorium lub szpitalu. Wartości podane w nawiasach wykorzystano w analizie wrażliwości. Dodatkowo, przeprowadzono wyszukiwanie danych o użytecznościach odpowiadających rozważanym stanom zdrowia w bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, jednak odnalezione wartości były zgodne z przedstawionymi w badaniu [redacted], tak więc nie testowano ich odrębnie w ramach analizy wrażliwości.

4.2.5.2. Przeżycie całkowite (OS)

Czerniak w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania należy do tych nowotworów, które cechują się bardzo wysoką śmiertelnością pacjentów. Zgodnie z wynikami metaanalizy *Korn*

2008 [16] przedstawiającej wyniki z 42 badań klinicznych II fazy dotyczących leczenia zaawansowanego czerniaka, mediana przeżycia pacjentów wynosi 6,2 miesiąca, zaś jednoroczne przeżycie całkowite kształtuje się na poziomie 25%. Lekarze biorący udział w badaniu przeprowadzonym przez firmę Pentor [8] zaznaczyli, że leczenie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej linii farmakoterapii stanowi „rozpaczliwe działanie” i ma na celu przedłużenie życia pacjentów. Stąd, długość przeżycia całkowitego, obok odpowiedzi na leczenie, można uznać za najważniejszy wyznacznik skuteczności terapii.

Do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w niniejszej analizie wykorzystano dane przedstawione w badaniu *Hodi 2010* [9]. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę poszczególnych rozkładów wykorzystanych w analizie.

- Funkcja hazardu jest definiowana przez krzywą;

$$P(t) = (1 - h)^t$$

gdzie: $P(t)$ – prawdopodobieństwo przeżycia w danym okresie czasu, t – okres czasu, h – parametr rozkładu ($h > 0$). Konsekwencją powyższej zależności jest:

$$P(t) = P(t - 1) \cdot (1 - h)$$

- Rozkład logarytmiczno-normalny jest definiowany przez krzywą;

$$P(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right)$$

gdzie: $P(t)$ – prawdopodobieństwo przeżycia w danym okresie czasu, t – okres czasu, μ – średnia, σ – odchylenie standardowe, Φ – dystrybucja rozkładu normalnego.

- Rozkład wykładniczy jest definiowany przez krzywą;

$$P(t) = e^{-\lambda t}$$

gdzie: $P(t)$ – prawdopodobieństwo przeżycia w danym okresie czasu, t – okres czasu, λ – parametr rozkładu ($\lambda > 0$).

- Rozkład Weibulla jest definiowany przez krzywą;

$$P(t) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\kappa}$$

gdzie: $P(t)$ – prawdopodobieństwo przeżycia w danym okresie czasu, t – okres czasu, λ – parametr skali ($\lambda > 0$), κ – parametr kształtu ($\kappa > 0$).

- Rozkład logarytmiczno-logistyczny jest definiowany przez krzywą:

$$P(t) = \frac{1}{1 + (\lambda \cdot t)^{-\kappa}}$$

gdzie: $P(t)$ – prawdopodobieństwo przeżycia w danym okresie czasu, t – okres czasu, λ – parametr skali ($\lambda > 0$), κ – parametr kształtu ($\kappa > 0$).

IPILIMUMAB

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów stosujących terapię ipilimumabem oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera przedstawionej w publikacji *Hodi 2010* [9]. Dla początkowych 56 miesięcy horyzontu czasowego wykorzystano dane pochodzące bezpośrednio z publikacji. Dla kolejnego okresu oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia korzystając

[REDACTED]

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

Dodatkowo dla pacjentów przeżywających powyżej 6 lat wykorzystano dane z rejestrów pacjentów z czerniakiem w stadium IV, przedstawione w publikacji *Bačič 2001* [13]. Rejestry te

zawierają dane o przeżywalności pacjentów do 15 lat po diagnozie. Szczegółowe oszacowania znajdują się w rozdziale 4.2.5.4.

OBECNIE STOSOWANE SCHEMATY LECZENIA

[REDAKTOR] Analogicznie jak w przypadku ipilimumabu, początkowo wykorzystano dane z wykresu Kaplana-Meiera, zaś dla kolejnych jednostek czasu przeżycie zostało przybliżone rozkładem [REDAKTOR]. W ramach analizy wrażliwości skalkulowano wyniki analizy przy założeniu innych rozkładów prawdopodobieństwa do oszacowania OS.

Parametry ww. rozkładów obliczone przez firmę *IMS Health* przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

Podobnie jak w przypadku ipilimumabu, dla pacjentów przeżywających powyżej 6 lat wykorzystano dane z rejestrów pacjentów z czerniakiem w stadium IV, przedstawione w publikacji *Bařch 2001* [13].

4.2.5.3. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Leczenie pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, poza wydłużeniem całkowitego przeżycia, ma również na celu jak najdłuższe zapobiegnięcie wystąpieniu progresji choroby. W niniejszej analizie, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji skalkulowano w analogiczny sposób, jak prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego. Wykorzystano dane przedstawione za pomocą krzywych Kaplana-Meiera w badaniu *Hodi 2010* [9] dla grupy pacjentów leczonych ipilimumabem oraz szczepionką gp100. W celu ekstrapolacji danych z badania na dłuższy horyzont czasowy, oszacowano parametry rozkładów przedstawionych w poprzednim rozdziale. Wykorzystano takie same założenia jak w modelu wykonanym przez *IMS Health*, tzn. w analizie podstawowej dla oszacowania prawdopodobieństwa PFS posłużono się rozkładem [REDAKTOR]

██████████, zaś w analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia pozostałych rozkładów na wyniki analizy. Parametry rozkładów obliczone dla przeżycia bez progresji choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

██████████

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

4.2.5.4. Śmiertelność

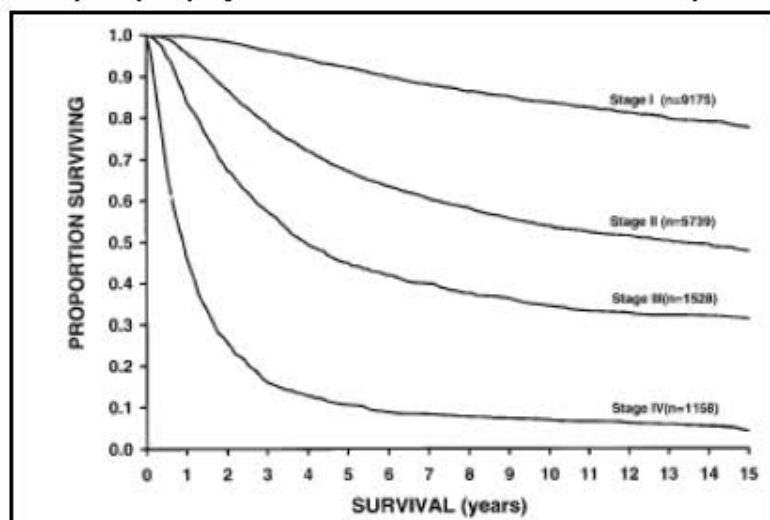
Rokowania dla pacjentów z uogólnionym czerniakiem (nieoperacyjne stadium zaawansowania III i stadium IV) nie są optymistyczne. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w tej grupie chorych szacuje się na 50% (45-55%) dla III stopnia zaawansowania choroby i 13% (11-15%) dla pacjentów w stadium IV [42]. Powyższe odsetki mogą być zawyżone, gdyż dotyczą łącznie pacjentów leczonych pierwszą i drugą linią leczenia – dla pacjentów leczonych po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii te wartości są, z pewnością, niższe.

Po konsultacji z ekspertami klinicznymi uznano, że dla pacjentów przeżywających powyżej sześciu lat, uwzględnienie danych na temat śmiertelności z rejestrów pacjentów z czerniakiem w IV stadium zaawansowania będzie rozwiązaniem lepszym niż zakładanie ryzyka śmierci na poziomie populacji ogólnej.

Jako potencjalne źródło danych na temat ryzyka zgonu wśród pacjentów w różnych stadiach czerniaka zidentyfikowano publikację *Baich 2001* [12]. Eksperti kliniczni wskazali, iż grupa pacjentów w stadium IV czerniaka z rejestru jest najbardziej zbliżoną do populacji pacjentów z badania *Hodi 2010* [9]. Dostępna jest nowsza wersja danych [43], ale zawiera dane dotyczące jedynie 10-letniego przeżycia pacjentów w IV stadium czerniaka, co sprawia, że jest ona mniej użyteczna do estymacji długoterminowej.

Poniższy wykres, pochodzący z publikacji *Baich 2001* [13] powstał w oparciu o rejestry 1158 pacjentów. Przedstawia on długotrwałe przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IV. Informacje zawarte w tej publikacji odnoszą się jedynie do danych dotyczących śmiertelności związanej z przerzutowym czerniakiem. Pacjenci, których przyczyna zgonu była inna niż czerniak zostali wykluczeni z rejestru, dlatego dane te zostały dodane do modelu razem z danymi dotyczącymi śmiertelności w populacji ogólnej.

Wykres 1.
15-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w zależności od stopnia zaawansowania choroby



Krzywa IV stopnia została zdigitalizowana. Na jej podstawie wyznaczono współczynnik ryzyka dla lat 6-15 od diagnozy czerniaka w stopniu IV. Przyjęto, że lata te są reprezentatywne dla długoterminowego przeżycia pacjentów z rozpatrywanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zastosowanie powyższej metodologii ekstrapolacji zakłada, że korzyść wynikająca z terapii ipilimumabem nie jest kontynuowana dla przeżyć długoterminowych poza horyzont czasowy badania. Jest to bardzo konserwatywne założenie, jako że dane kliniczne wskazują na długoterminową odpowiedź na leczenie ipilimumabem.

4.2.6. Parametry modelu – zestawienie

W ramach zestawienia danych wykorzystanych w modelu, opisanych w poprzednich rozdziałach, przedstawiono wyłącznie parametry użyte w analizie podstawowej.

4.2.6.1. Parametry efektywności klinicznej

W poniższych tabelach zestawiono parametry dotyczące efektów klinicznych, wykorzystane w modelu użyteczności kosztów. Dokładny opis oraz źródła wykorzystanych danych znajdują się w rozdziałach 4.2.5.1 - 4.2.5.4.

[Redacted table header]

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

W tabeli poniżej zestawiono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie.

[Redacted table header]

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

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

4.2.6.2. Parametry kosztowe

W tabeli poniżej zestawiono parametry kosztowe uwzględnione w modelu (zgodnie z przyjętą perspektywą analizy) w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Parametry kosztowe uwzględnione w analizie zostały szczegółowo omówione w rozdziale Koszty jednostkowe i zużycie zasobów (Rozdział 4.2.4).

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

Tabela 36.
Parametry kosztowe w modelu – dane dotyczące okresu po zakończeniu terapii aktywnej

Parametry	Koszt [PLN]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu terapii przed wystąpieniem progresji choroby	522,63
Jednorazowy koszt potwierdzenia wystąpienia progresji choroby	1 890,95
Miesięczny koszt leczenia progresji choroby – opieka paliatywna	476,26
Opieka terminalna	4 184,67

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz konsekwencji zdrowotnych analizowanej metody leczenia, wraz ze wskazaniem źródła danych.

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych [REDACTED] w populacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynników ICER i ICUR.

Konsekwencje zdrowotne dla porównania terapii ipilimumabem [REDACTED] [REDACTED] przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla [REDACTED] letniego horyzontu czasowego przyjętego w analizie efektywności i użyteczności kosztów, przy założeniu utrzymania się jednakowej skuteczności ocenianych metod leczenia w tym okresie obserwacji (Tabela 37). Wyniki pochodzą z modelu efektywności i użyteczności kosztów.

Tabela 37.

[REDACTED]

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

Szczegółowe zestawienie kosztów jednostkowych przedstawiono w rozdziale 4.2.4. Niezagregowane koszty porównywanych metod leczenia oraz wydatki związane z leczeniem działań niepożądanych i progresji choroby w przeliczeniu na jednego pacjenta zamieszczono poniżej, w postaci tabelarycznej oraz graficznej. Dane zaczerpnięto z modelu Markowa.

[REDACTED]

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

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

Największy udział w koszcie całkowitym dla obydwu porównywanych sposobów leczenia stanowią [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 39.

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

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

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

[Redacted text block]

4.4. Wyniki analizy

4.4.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były, odpowiednio, zyskane lata życia (LYG) i zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICER oraz ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego [Redacted] obliczono w porównaniu do [Redacted]

Inkrementalne współczynniki koszty-efektywność ICER oraz koszt-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICER = \frac{\text{koszt}_{\text{interwencji}} - \text{koszt}_{\text{interwencji_alternatywnej}}}{\text{efekt}_{\text{interwencji}} - \text{efekt}_{\text{interwencji_alternatywnej}}}$$

[Redacted text block]

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

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem (preparat Yervoy™) jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

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

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



4.4.2. Analiza wrażliwości

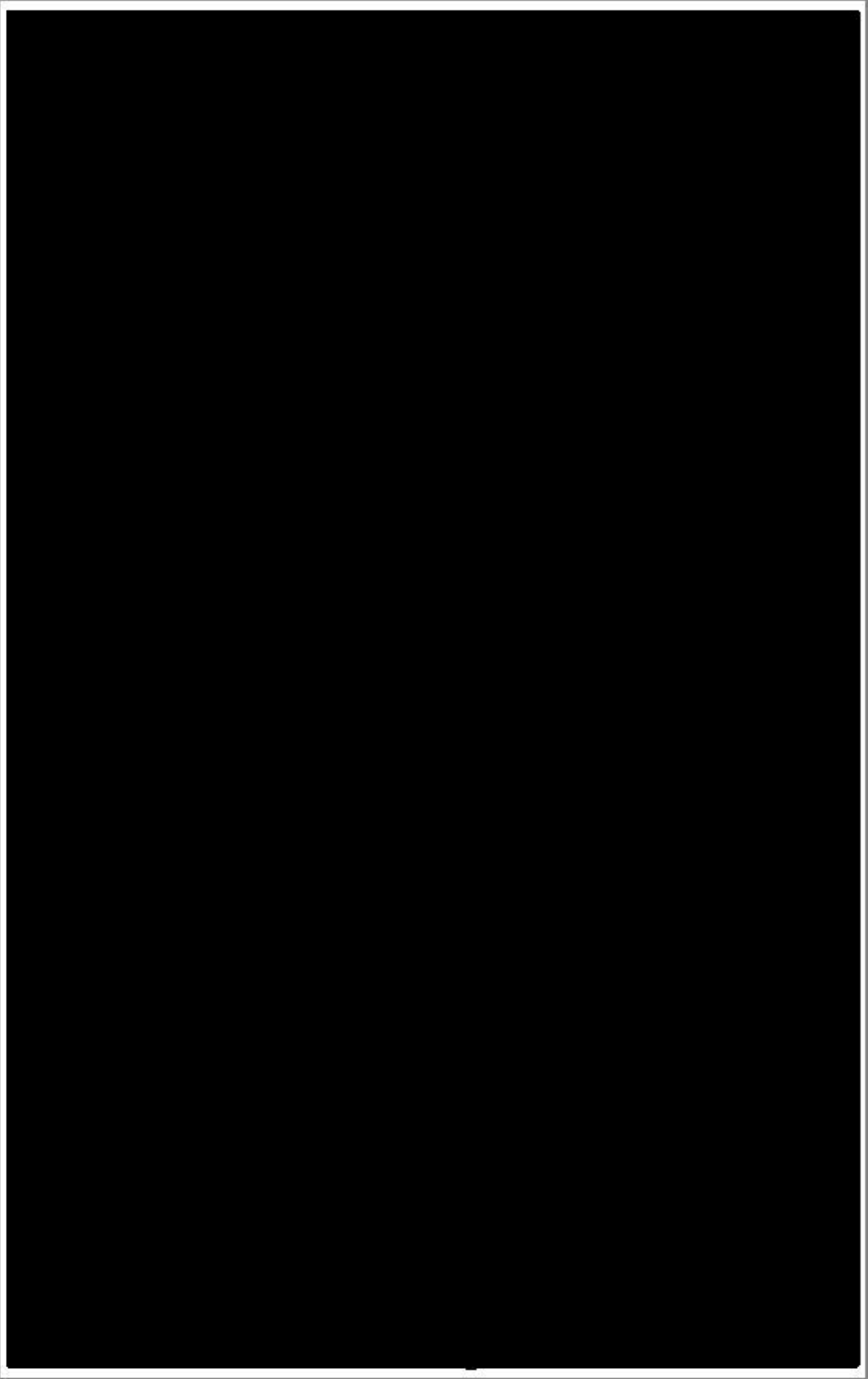
W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości (jedno- i wieloczynnikową), w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy.

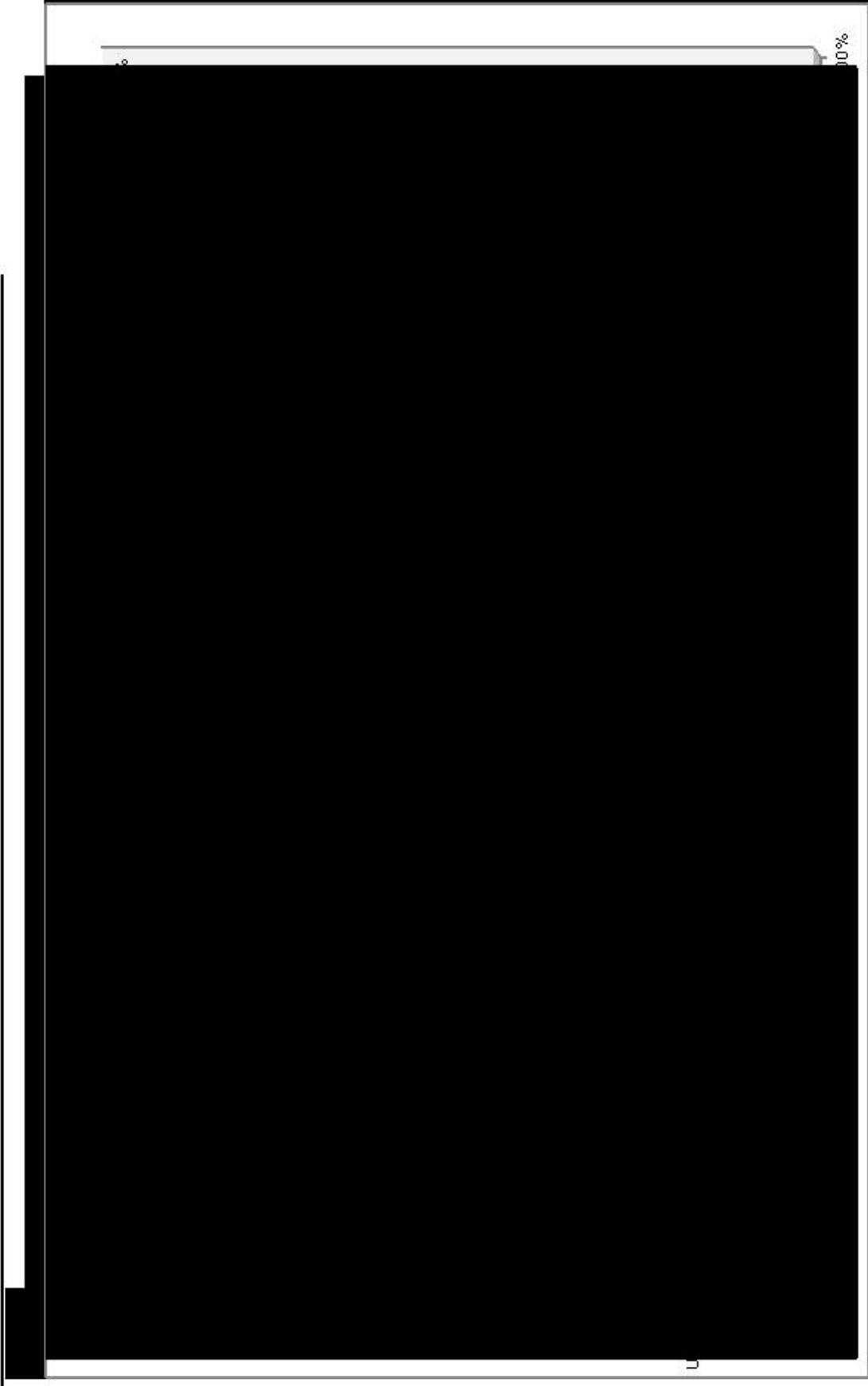
Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy:

- oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego na podstawie rozkładów: wykładniczego, Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego oraz krzywej hazardu opracowanej w oparciu o dane z badania *Hodi 2010* dla całego horyzontu czasowego badania oraz trzech ostatnich lat badania,
- oszacowanie prawdopodobieństwa PFS na podstawie rozkładów: wykładniczego, Weibulla, log-normalnego oraz krzywych hazardu opracowanych w oparciu o dane z badania *Hodi 2010* dla całego horyzontu czasowego oraz dla trzech ostatnich lat trwania badania, horyzont czasowy: 5 lat (horyzont badania klinicznego) oraz [REDACTED]
- użyteczności stanów zdrowia na podstawie odrębnych danych dla Wielkiej Brytanii i Australii (patrz rozdział 4.2.5.1),
- koszt ipilimumabu oparty na dokładnej kalkulacji dawki substancji czynnej dla średniej masy ciała pacjenta oraz dla wagi minimalnej i maksymalnej (śr. 72,51 kg, min. 65,12 kg, max. 79,84 kg) [15],
- minimalną/maksymalną powierzchnię ciała pacjenta na podstawie badania *Sacco 2010* [35] (1,71 m², 1,91 m²),

- brak korekty połowy cyklu,
- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych).

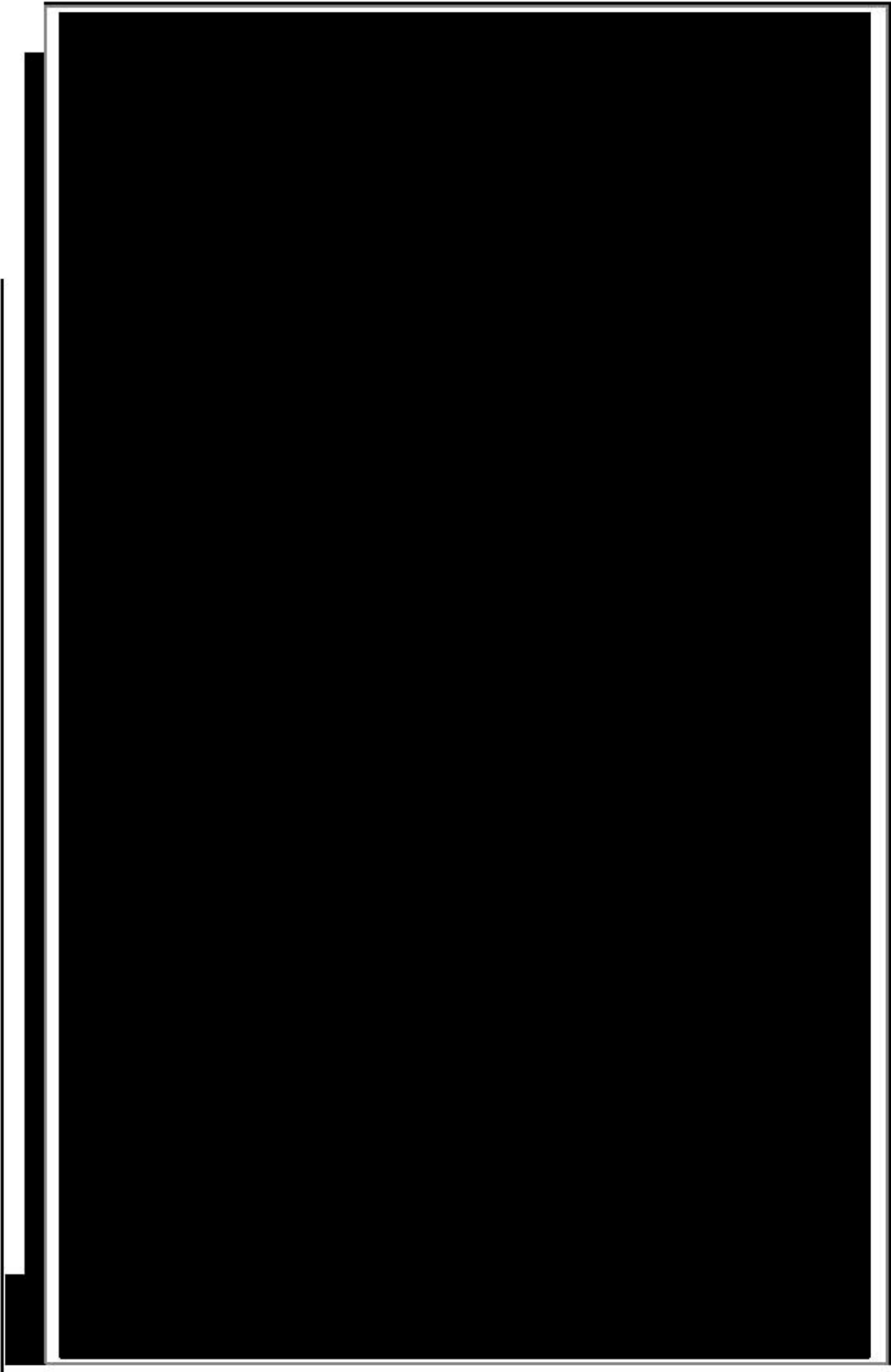
Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ipilimumabem w ramach TPZ z [REDACTED] pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45). Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości przedstawiają: Wykres 5 oraz Wykres 6 [REDACTED], Wykres 7 oraz Wykres 8 [REDACTED] Wykres 9 oraz Wykres 10 [REDACTED]

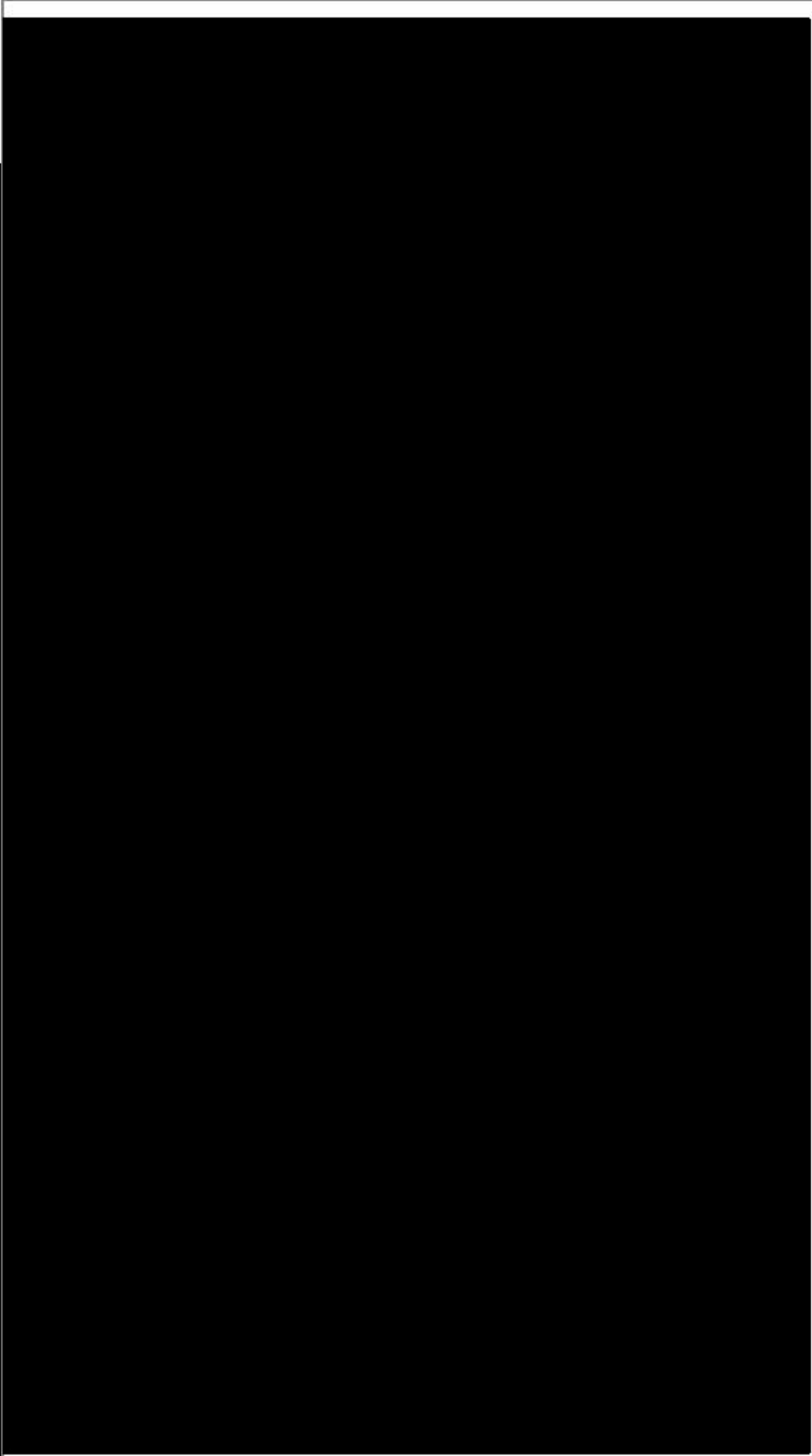




Przeprowadzona analiza wrażliwości dla porównania terapii ipilimumabem [REDACTED] [REDACTED] wykazała, że największy wpływ na wynik analizy ma [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Zmiana pozostałych parametrów analizy koszty-efektywność powodowała zmianę wartości współczynnika ICER w zakresie od [REDACTED] zaś dla analizy koszty-użyteczność zmiana wartości ICUR kształtowała się od [REDACTED]





[REDACTED]

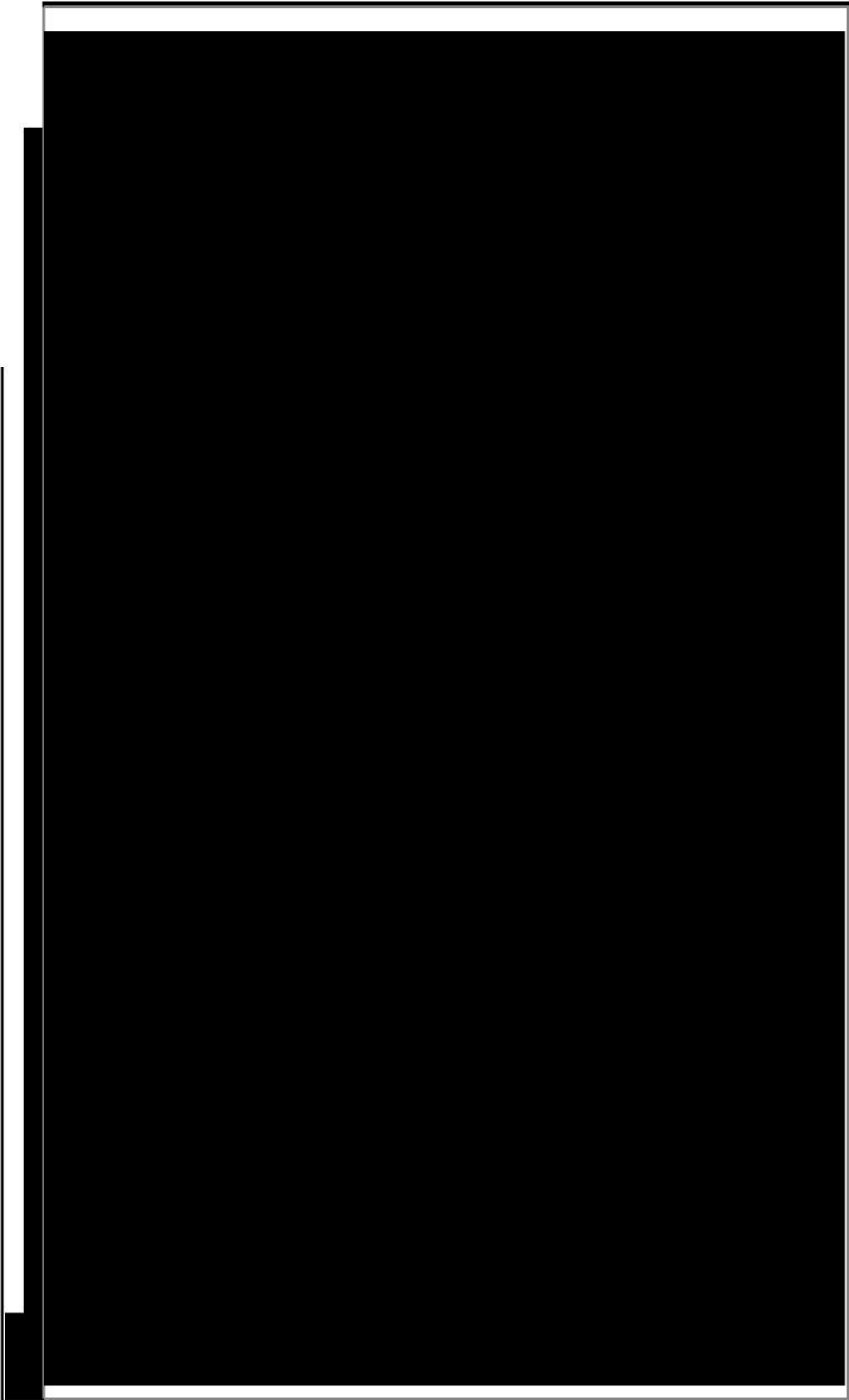
Zmiana pozostałych parametrów modelu powoduje zmiany wyników analizy koszty-efektywność w zakresie od [REDACTED] zaś analizy koszty-użyteczność w przedziale od [REDACTED]

Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem

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



Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zaawansowanego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem





Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabiu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zaawansowanego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem



[REDACTED]

Zmiana pozostałych parametrów modelu nie wpłynęła zasadniczo na wynik końcowy analizy. Obserwowane zmiany kształtują się w przedziale od [REDACTED] dla współczynnika ICER oraz od [REDACTED] dla ICUR.

4.4.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Dla porównania terapii ipilimumabem (preparat Yervoy™) w ramach TPZ vs [REDACTED], w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność (ICER) oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych dla porównania ipilimumab vs [REDACTED] były:

W scenariuszu optymistycznym:

- kalkulacja kosztu ipilimumabu oparta na dokładnym zużyciu substancji czynnej skalkulowanej na podstawie minimalnej masy ciała pacjenta (65,12 kg) [15],
- maksymalna powierzchnia ciała pacjenta (1,91 m²) [35],
- użyteczności rozważanych stanów zdrowia przyjęte na podstawie danych z Wielkiej Brytanii (patrz rozdział 4.2.5.1),
- brak dyskontowania efektów zdrowotnych (stopa dyskontowa równa 0%).

W scenariuszu pesymistycznym:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oszacowane za pomocą rozkładu wykładniczego,

- [REDACTED]
- minimalna powierzchnia ciała pacjenta (1,71 m²) [35],
 - użyteczności rozważanych stanów zdrowia przyjęte na podstawie danych z Australii (patrz rozdział 4.2.5.1),
 - dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 5%,
 - brak korekty połowy cyklu.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania terapii ipilimumabem z obecnie stosowanymi schematami leczenia dla populacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

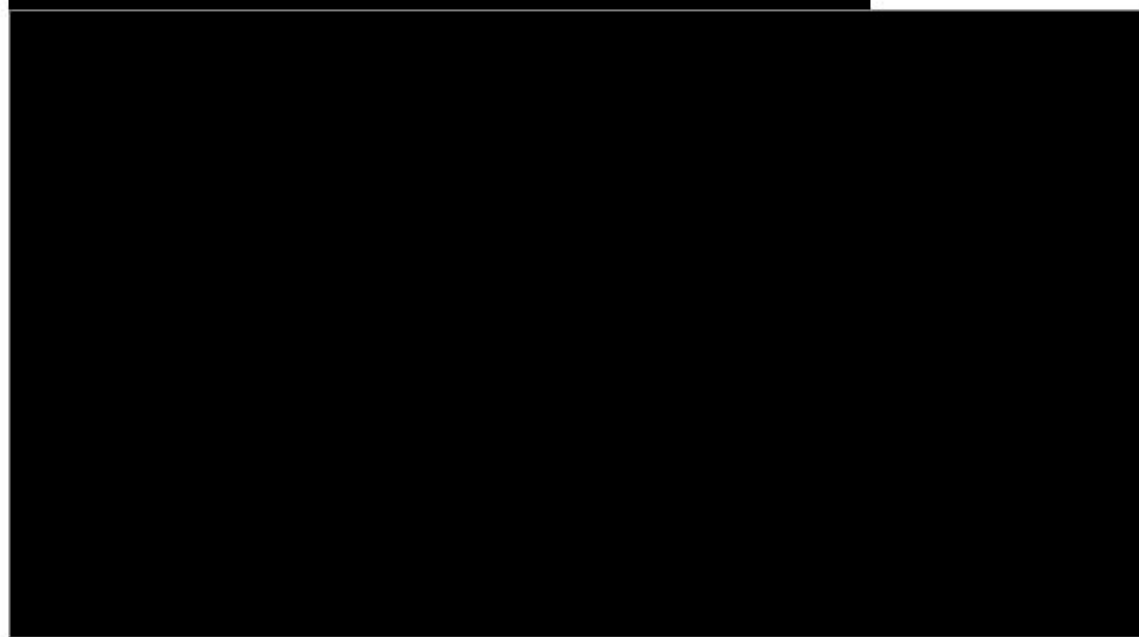
Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zaawansowanego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem

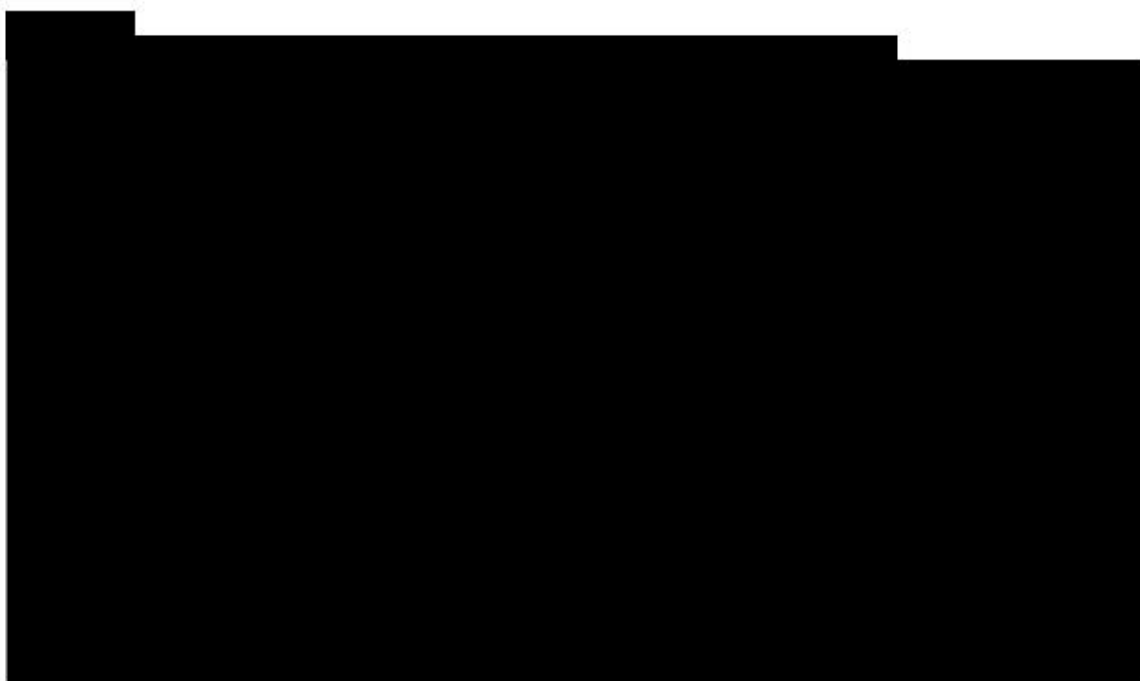
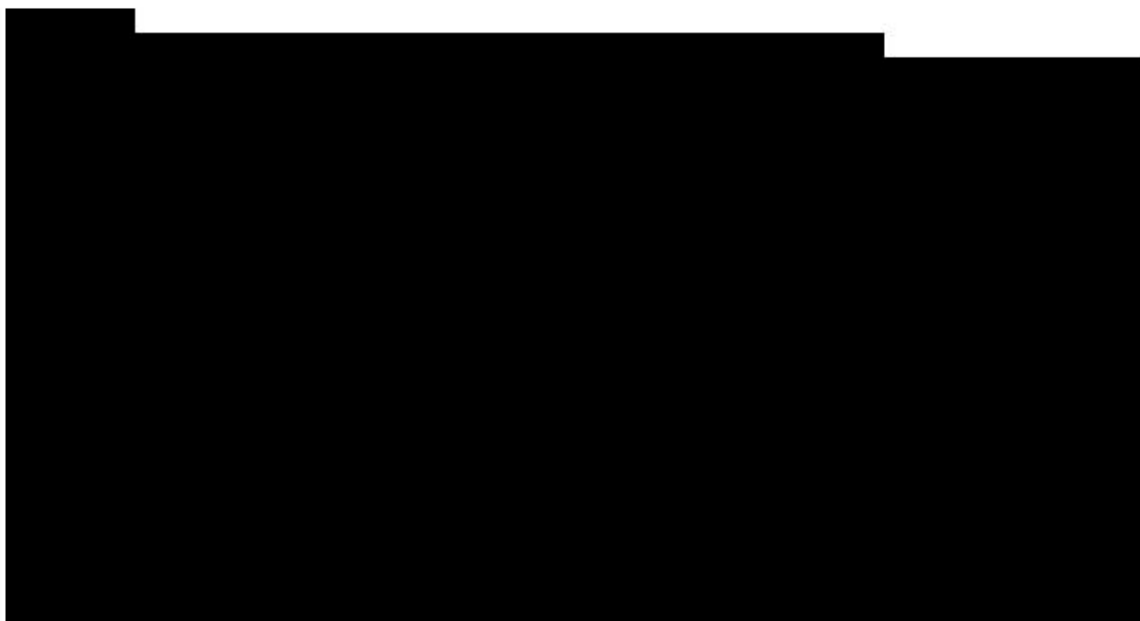
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 11.





5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ipilimumabu w populacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w marcu 2011 r. Przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową preparatu Yervoy™, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania oraz weryfikacji odnalezionych publikacji, nie zidentyfikowano analiz oceniających opłacalność stosowania ipilimumabu u pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych znajdują się w rozdziale 8.2.

6. OGRANICZENIA ANALIZY

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy był [REDAKTOWANE]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych analiz ekonomicznych oraz doniesień naukowych odpowiadających rozważanemu problemowi zdrowotnemu, z którymi byłaby możliwość porównania wyników niniejszej analizy.

Z powodu braku polskich danych dotyczących zużycia zasobów i odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych po zakończeniu podstawowego leczenia, przyjęto dane odpowiadające warunkom zagranicznym. Autorzy niniejszego opracowania są świadomi, że założenie to może wpływać na wyniki końcowe analizy. Jednak w sytuacji braku polskich danych zdecydowano, że wzięcie pod uwagę parametrów odpowiadających schematowi postępowania w innym państwie (USA) będzie mniejszym błędem niż nieuwzględnienie ich w ogóle.

Znaczącym ograniczeniem niniejszej analizy jest wybór sposobu oszacowania przeżycia całkowitego pacjentów poddanych terapii ipilimumabem. Badanie kliniczne *Hodi 2010* [9], na którym oparto niniejszą analizę, przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą przeżycia w pierwszych 56 miesiącach od rozpoczęcia terapii. W celu ekstrapolowania danych w dłuższym horyzoncie czasowym wykonano szereg przybliżeń, z których następnie wybrano jedno, jako najbardziej odpowiadające warunkom rzeczywistym. Wybór krzywej oparto o konsultacje z ekspertami medycznymi mającymi na co dzień kontakt z pacjentami z zaawansowanym czerniakiem.

7. DYSKUSJA I WNIOSKI

W niniejszej analizie oceniono opłacalność stosowania ipilimumabu (preparat Yervoy™) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Z uwagi na brak standardowych metod postępowania w leczeniu rozważanej grupy pacjentów, niniejsza analiza została przeprowadzona w porównaniu ipilimumab vs. [REDACTED]

Wyniki analizy zostały przedstawione za pomocą inkrementalnych współczynników koszty-efektywność ICER oraz koszty-użyteczność ICUR.

Przyjęta w niniejszej analizie miara efektywności w postaci parametrów LYG oraz QALY została wyznaczona na podstawie przeprowadzonego modelowania. Wykorzystano model przygotowany przez firmę *IMS Health*, który został dostosowany do warunków polskich.

Walidacja konwergencji modelu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących terapii czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, nie odnaleziono publikacji przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych badań klinicznych oceniających skuteczność [REDACTED]

Zestawienie wyników końcowych

Wyniki przeprowadzonych analiz koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność terapii ipilimumabem w porównaniu do obecnie stosowanych schematów leczenia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

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

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

Wnioski końcowe

Oceniając efektywność kosztową ipilimumabu warto zwrócić uwagę na fakt, że wyniki analizy wyrażone, jako koszt za QALY mogą zaniżać wartość ipilimumabu, gdyż bazują na kryteriach odpowiedzi ustalonej dla cytostatyków, a nie na kryteriach odpowiedzi związanych z odpowiedzią immunologiczną [45]. Koszt za zyskany rok życia jest prawdopodobnie bardziej odpowiednią miarą koszt-efektywności dla ipilimumabu, gdyż eliminuje niepewność związaną z oszacowaniem jakości życia. Dodatkowo, zastosowanie zyskanych lat życia, jako miary efektywności ipilimumabu jest zgodne ze stanowiskiem NICE. Ostatnie rekomendacje NICE dotyczące przedłużenia życia w terapiach *końca życia* zakładają hipotezę, według której okres przedłużonego przeżycia zyskany dzięki terapii jest związany z taką samą jakością życia jak dla osoby zdrowej w tym samym wieku co pacjent [46]. Warunkiem zastosowania powyższej hipotezy jest to, żeby pacjenci mieli prognozę życia poniżej 24 miesięcy, leczenie przedłużało przeżycie w sposób znaczący (≥ 3 miesięcy) oraz wielkość populacji docelowej była ograniczona. Ipilimumab w 2 linii leczenia zaawansowanego czerniaka spełnia powyższe kryteria.

Analizując skuteczność oraz koszty stosowania ipilimumabu (preparat Yervoy™) na tle innych leków onkologicznych, które są finansowane przez NFZ, można zauważyć, że stosunek korzyści do kosztów jest porównywalny do innych terapii onkologicznych [47]. Porównując ipilimumab z innymi przeciwciałami monoklonalnymi (np. Avastin, Herceptin) oraz lekami sierocymi (np. Sutent, Nexavar, Revlimid) średnia długość przeżycia pacjentów leczonych ipilimumabem w porównaniu do obecnie stosowanych terapii jest wyższa niż średnie poprawy przeżycia przy zastosowaniu ww. leków onkologicznych w porównaniu do odpowiednich komparatorów (patrz załącznik 8.1 oraz aneks do analizy). Przytoczone powyżej przykłady nowoczesnych leków onkologicznych, pomimo wysokich kosztów stosowania, są finansowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Jak pokazano w *Sprawozdaniu z działalności NFZ za 2010 rok* [48] bewacyzumab (preparat Avastin) generuje najwyższy koszt w chemioterapii niestandardowej. Pomimo tego jego finansowanie przez płatnika publicznego jest niekwestionowane, a co więcej Agencja Oceny Technologii Medycznych zarekomendowała utworzenie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego z jego wykorzystaniem [49]. Również kolejne z wymienionych przeciwciał monoklonalnych – trastuzumab – pomimo iż generuje najwyższe koszty wśród substancji czynnych refundowanych w ramach TPZ jest finansowany z budżetu NFZ [48].

Na tym tle ipilimumab, który podawany jest tylko w czterech dawkach (pełny cykl leczenia) w porównaniu do pozostałych wymienionych leków podawanych najczęściej w sposób ciągły, jest terapią przynoszącą wymierne korzyści tak kliniczne, jak i ekonomiczne. Poniżej przedstawiono wykres pochodzący z dokumentu dostarczonego przez BMS. Metodologia przeprowadzonej przez BMS analizy została zaprezentowana podczas konferencji ISPOR 2011 w Madrycie [50].



Odniesienie do progu opłacalności

Według Rekomendacji Rady Konsultacyjnej AOTM, autorstwa Jacka Sławińskiego (Narodowy Instytut Leków) [51], wartość progową współczynnika ICER można przyjąć zgodnie z zasadą (zaakceptowaną przez WHO):

- produkt krajowy brutto per capita x 1 – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- produkt krajowy brutto per capita x 2 – technologia efektywna kosztowo,
- produkt krajowy brutto per capita x 3 – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując PKB na jednego mieszkańca w Polsce (rok 2010) na poziomie 37 055 PLN [52], otrzymuje się następujące przedziały:

- technologia wysoce efektywna kosztowo < 37 055 PLN,
- technologia efektywna kosztowo 37 055 – 111 166 PLN,
- technologia nieefektywna kosztowo > 111 166 PLN.

Przyjmując powyższe granice opłacalności należy zauważyć, iż wartości współczynników ICER oraz ICUR wynikające z zastosowania ipilimumabu w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego leczenia pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu

zaawansowania

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż ipilimumab jest jedynym obecnie dostępnym nowym lekiem w leczeniu czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Zgodnie z opinią lekarzy, biorących udział w badaniu przeprowadzonym przez firmę *Pentor* [8], brak jest obecnie skutecznej terapii w walce z zaawansowanym czerniakiem (ostatnie wprowadzenie leku w tej chorobie miało miejsce około 20 lat temu). Co więcej, zgodnie z deklaracją Ewy Kopacz, o finansowaniu chemioterapeutyków ze środków publicznych, nie powinien decydować wyłącznie bilans kosztów, a przede wszystkim skuteczność i bezpieczeństwo terapii [53, 54].

Ponadto, niektóre terapie onkologiczne, które uzyskały pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej AOTM i są finansowane z budżetu państwa wykazują porównywalny lub wyższy koszt za QALY. Przykładem może być preparat Tyverb (lapatynib) stosowany w leczeniu raka piersi, który wg rekomendacji AOTM charakteryzował się kosztem na poziomie 380 000 PLN za rok życia skorygowany o jakość [55].

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Analiza korzyści ekonomicznej terapii ipilimumabem na tle innych leków onkologicznych

Podczas konferencji ISPOR 2011 w Madrycie zostanie zaprezentowany plakat przedstawiający metodykę, która posłużyła do przygotowania analizy załączonej w formie aneksu do niniejszego raportu.

W dokumencie dostarczonym przez Zleceniodawcę porównano koszty oraz korzyści terapii ipilimumabem na tle wybranych leków przeciwnowotworowych. Do porównania zostały wybrane nowoczesne leki przeciwnowotworowe stosowane zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia finansowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Dwa spośród nich (Avastin, Herceptin) to przeciwciała monoklonalne tak jak preparat Yervoy™, zaś pozostałe posiadają status leku sierociego (Sutent, Nexavar, Revlimid). Ipilimumab nie posiada wprawdzie statusu leku sierociego, ale również jest skierowany do niewielkiej grupy pacjentów.

W ramach przeprowadzonego porównania oszacowano korzyści kliniczne w postaci wydłużenia średniego przeżycia pacjentów jakie daje zastosowanie analizowanych leków w porównaniu do standardowych terapii (lub braku leczenia) w odpowiednich schorzeniach. Ponadto obliczono koszt, jaki trzeba ponieść za dodatkowy miesiąc życia pacjentów leczonych ipilimumabem oraz innymi lekami onkologicznymi (na podstawie średniego całkowitego przeżycia). Koszt ten wyliczono, jako koszt leczenia do czasu wystąpienia progresji (średnia) podzielony przez zyskane miesiące średniego całkowitego przeżycia. Na podstawie przeprowadzonych kalkulacji stwierdzono, że terapia ipilimumabem w porównaniu do pozostałych analizowanych terapii pozawala na najwyższą poprawę średniej przeżycia pacjentów (w miesiącach) w porównaniu do leczenia standardowego (ew. braku leczenia). Pod względem kosztów uzyskanie dodatkowego miesiąca życia po zastosowaniu terapii ipilimumabem kształtuje się na średnim poziomie w porównaniu do rozpatrywanych leków onkologicznych. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w dokumencie BMS stanowiącym aneks do niniejszej analizy.

8.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (03.03.2011)

Lp.	Szukane wyrażenia	Wyniki wyszukiwania
#11	Search (#3) AND #10	3
#10	Search (((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9	513585
#9	Search "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR Quality-Adjusted Life Years [tiab] OR Life Year, Quality-Adjusted [tiab] OR Life Years, Quality-Adjusted [tiab] OR Quality-Adjusted Life Year [tiab] OR Year, Quality-Adjusted Life [tiab] OR Years, Quality-Adjusted Life [tiab] OR QALY [tiab] OR Quality Adjusted Life Years [tiab] OR Adjusted Life Years [tiab] OR Adjusted Life Year [tiab] OR Life Year, Adjusted [tiab] OR Life Years, Adjusted [tiab] OR Year, Adjusted Life [tiab] OR Years, Adjusted Life [tiab] OR LYG [tiab] OR life years gained [tiab]	7745
#8	Search budget impact [tiab] OR BIA [tiab]	1629
#7	Search Cost Effectiveness [tiab] OR Effectiveness, Cost [tiab] OR cost-effectiveness [tiab] OR CEA [tiab]	40265
#6	Search "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR Cost-Benefit Analysis [tiab] OR Analysis, Cost-Benefit [tiab] OR Cost-Benefit Analyses [tiab] OR Cost Benefit Analysis [tiab] OR Analyses, Cost Benefit [tiab] OR Analysis, Cost Benefit [tiab] OR Cost Benefit Analyses [tiab] OR Cost-Benefit Data [tiab] OR Cost Benefit Data [tiab] OR Data, Cost-Benefit [tiab] OR Cost Benefit [tiab] OR Benefits and Costs [tiab] OR Costs and Benefits [tiab] OR CBA [tiab]	62743
#5	Search "economics"[Subheading] OR "Models, Economic"[Mesh] OR economics [tiab] OR Models, Economic [tiab] OR Economic Models [tiab] OR Economic Model [tiab] OR Model, Economic [tiab] OR "Markov Chains"[Mesh] OR Markov Chains [tiab] OR Chains, Markov [tiab] OR Markov Process [tiab] OR Markov Processes [tiab] OR Process, Markov [tiab] OR Processes, Markov [tiab] OR Markov Chain [tiab] OR Chain, Markov [tiab] OR "Decision Trees"[Mesh] OR Decision Trees [tiab] OR Decision Tree [tiab] OR Tree, Decision [tiab] OR Trees, Decision [tiab]	299387
#4	Search "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[tiab] OR "Costs and Cost Analyses" [tiab] OR Costs, Cost Analysis [tiab] OR Cost, Cost Analysis [tiab] OR Cost Measures [tiab] OR Cost Measure [tiab] OR Measure, Cost [tiab] OR Measures, Cost [tiab] OR Pricing [tiab] OR Cost Analysis [tiab] OR Analysis, Cost [tiab] OR Analyses, Cost [tiab] OR Cost Analyses [tiab] OR Cost [tiab] OR Costs [tiab] OR financial management [tiab] OR financing [tiab] OR finances [tiab]	327982
#3	Search (#1) AND #2	107
#2	Search "Melanoma"[Mesh] OR Melanoma [tiab] OR Melanomas [tiab] OR Malignant Melanoma [tiab] OR Malignant Melanomas [tiab] OR Melanoma, Malignant [tiab] OR Melanomas, Malignant [tiab]	79886
#1	Search "ipilimumab"[Substance Name] OR ipilimumab [tiab] OR MDX-CTLA-4 [tiab] OR MDX 010 [tiab] OR MDX010 [tiab] OR MDX-010 [tiab]	139

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (03.03.2011)

Lp.	Szukane wyrażenia	Wyniki wyszukiwania
#1	((ipilimumab):ti,ab,kw) or ((MDX-CTLA-4):ti,ab,kw) or ((MDX 010):ti,ab,kw) or ((MDX010):ti,ab,kw) or ((MDX-010):ti,ab,kw)	17
#2	((melanoma):ti,ab,kw) or ((Melanomas):ti,ab,kw) or ((Malignant Melanoma):ti,ab,kw) or ((Malignant Melanomas):ti,ab,kw) or ((Melanoma, Malignant):ti,ab,kw) or ((Melanomas, Malignant):ti,ab,kw)	4 832
#3	(#1 AND #2)	15
#4	EconomicEvaluations AND #3	0

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (03.03.2011)

Lp.	Szukane wyrażenia	Wyniki wyszukiwania
#1	(ipilimumab) OR (MDX-CTLA-4) OR (MDX 010) OR (MDX010) OR (MDX-010)	2
#2	(Melanoma) OR (Melanomas) OR (Malignant Melanoma) OR (Malignant Melanomas) OR (Melanoma, Malignant)	209
#3	#1 AND #2	2

8.3. Opis analiz

W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy. Oprócz podstawowego badania *Hodi 2010* [9] porównującego stosowanie ipilimumabu ze szczepionką gp100, zaprezentowano badania oceniające [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] oraz w oparciu o badania *Mapi Values* [44]. Przegląd ten został omówiony w analizie klinicznej dotyczącej ipilimumabu [4].

Tabela 51.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Bada nie	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja [N]	Oceniane punkty końcowe
Hadi 2010 [9]	RCT, z podwójnym zaślepieniem	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; Wcześniejsza linia leczenia z użyciem jednego lub kilku z leków: dakarbazyne, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna, IL-2; Wiek > 18 lat; Brak leczenia systemowego w ciągu 28 dni poprzedzających włączenie do badania; Minimalna przewidywana długość życia: 4 miesiące; Stopień sprawności wg ECOG w zakresie: 0-1. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotny czerniak oka; Wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-CTLA-4 lub szczepionkami antynowotworowymi; Choroby autoimmunologiczne; Aktywne, nieleczone przerzuty do centralnego systemu nerwowego; Ciąża lub laktacja; Współwzyszące leczenie z użyciem leków przeciwnowotworowych lub immunosupresantów; Długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów. 	<p>IPI: 3 mg/ kg masy ciała pacjenta podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożylniej w 4 dawkach co 3 tygodnie (faza indukcyjna) (N=137)</p> <p>gp100: 1 mg (210M) w prawe udo i 1 mg (288V) w lewe udo + PL (N=136)</p> <p>IPI w dawce 3 mg/kg mc. podawany w postaci 90 – minutowej infuzji dożylniej w czterech dawkach co 3 tygodnie + gp100: 1 mg (210M) w prawe udo i 1 mg (288V) w lewe udo (N=403)</p>	<p>Wyniki dla ramienia ipilimumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite – mediana OS 10,1 miesiąca (95% CI: 8,0-13,8); Odpowiedź na leczenie (całkowita-1,5%; częściowa-9,5%); Bezpieczeństwo (działania niepożądane w stopniu 3 – 37,4% pacjentów; w stopniu 4 – 8,4% pacjentów).

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja [N]	Oceniane punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja [N]	Oceniane punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja [N]	Oceniane punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.4. Charakterystyka preparatów wykorzystanych w kalkulacjach kosztów leczenia działań niepożądanych

Tabela 52.

Charakterystyka uwzględnionych w analizie leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych

Nazwa leku	Nazwa chemiczna	DDD	Postać	Dawka	Opa k. handl.	Wykaz	R. odpł. P	Max za pl. P	Dopl. NFZ	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Oratram 100	Tramadolium	0,3 g	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,1 g	30 tabl. (3x10)	Ch.P.-bezpł.	Bezpłatnie	0	24,23	24,23	24,23
DHC Continus	Dihydrocodeini tartras	0,15 g	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,06 g	60 tabl.	Ch.P.-bezpł.	Bezpłatnie	0	55,25	55,25	55,25
Dolforin	Fentanylum	1,2 mg	system transdermalny	0,025 mg/h	5 szt.	Ch.P.-podst.	Ryczałt	3,2	57,79	60,99	60,99
Doltard	Morphinum	0,1 g	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,01 g	100 tabl. (słoik)	Ch.P.-bezpł.	Bezpłatnie	0	65,26	65,26	65,26
Atossa	Ondansetronum	0,016 g	tabletki powlekane	8 mg	10 tabl.	Ch.P.-podst.	Ryczałt	3,2	81	84,2	84,20
Loperamid WZF	Loperamidum	0,01 g	tabletki	2 mg	30 tabl.	Lista uzupełniająca	30%	2,24	5,24	7,48	7,48
Megace	Megestrolum	0,16 g	zawiesina doustna	0,04 g/1ml	240 ml	Ch.P.-podst.	Ryczałt	6,4	146	152,4	152,40
Zarzio	Filgrastim	0,35 mg	Roztwór do wstrzyknięć i infuzji	0,5 mg/ml (30 mln j.m. /0,5ml)	1 amp.-strzyk.	Ch.P.-Podst.	Ryczałt	3,2	160,17	163,37	163,37

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Cena jednostkowego opakowania preparatu Yervoy™.....	21
Tabela 2. Kalkulacje średniej ceny ipilimumabu na podanie w zależności od masy ciała pacjenta	21
Tabela 3. Liczba pacjentów oraz przyjętych przez nich dawek ipilimumabu	22
Tabela 4. [REDACTED]	22
Tabela 5. Szacunkowy koszt leczenia czerniaka	23
Tabela 6. [REDACTED]	24
Tabela 7. [REDACTED]	24
Tabela 8. Koszt porady kompleksowej i specjalistycznej w poradni onkologicznej.....	25
Tabela 9. Koszt ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK).....	25
Tabela 10. Koszt całkowity monitorowania leczenia	25
Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3 i 4	26
Tabela 12. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego leczonych ambulatoryjnie	27
Tabela 13. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia zapalenia okrężnicy	28
Tabela 14. Koszt porady specjalistycznej w poradni leczenia bólu	29
Tabela 15. Dawkowanie i miesięczny koszt leczenia poszczególnymi lekami przeciwbólowymi	29
Tabela 16. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia znużenia	30
Tabela 17. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia duszności.....	30
Tabela 18. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia neuropatii.....	31
Tabela 19. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia infekcji.....	31
Tabela 20. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia niedociśnienia.....	32
Tabela 21. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia szpitalnego hematologicznych działań niepożądanych.....	32
Tabela 22. Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – koszty leczenia leukopenii, granulocytopenii, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.....	33
Tabela 23. Koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4 przypadający na jednego pacjenta ..	33
Tabela 24. Koszt świadczeń	35
Tabela 25. Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii a ktywnej do wystąpienia progresji choroby	35
Tabela 26. Koszt hospitalizacji	36
Tabela 27. Koszt jednorazowy badań potwierdzających wystąpienie progresji choroby.....	36
Tabela 28. Koszty opieki paliatywnej.....	37
Tabela 29. Koszty opieki terminalnej.....	38

Tabela 30. Parametry rozkładów prawdopodobieństwa dla przeżycia całkowitego - ipilimumab.....	41
Tabela 31. Parametry rozkładów prawdopodobieństwa dla przeżycia całkowitego –gp100 ([REDACTED]) [REDACTED]	42
Tabela 32. Parametry rozkładów prawdopodobieństwa dla przeżycia bez progresji choroby	43
Tabela 33. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu efektywności kosztów – parametry rozkładów	45
Tabela 34. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu	45
Tabela 35. Parametry kosztowe w modelu – dane dla całej terapii (średnio 4 cykle)	46
Tabela 36. Parametry kosztowe w modelu – dane dotyczące okresu po zakończeniu terapii aktywnej	46
Tabela 37. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla terapii ipilimumabem oraz terapii: [REDACTED] [REDACTED]	47
Tabela 38. Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs [REDACTED]	47
Tabela 39. Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs [REDACTED]	48
Tabela 40. Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs [REDACTED]	48
Tabela 41. Wyniki analizy koszty-efektywność dla [REDACTED]-letniego horyzontu czasowego: ipilimumab vs. [REDACTED]	49
Tabela 42. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla [REDACTED]-letniego horyzontu czasowego ipilimumab vs. [REDACTED]	50
Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ipilimumab v [REDACTED]	53
Tabela 44. Wyniki prostej analizy wrażliwości – ipilimumab vs [REDACTED]	58
Tabela 45. Wyniki prostej analizy wrażliwości – ipilimumab vs [REDACTED]	63
Tabela 46. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	70
Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej: ipilimumab vs [REDACTED] [REDACTED]	75
Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (03.03.2011)	80
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (03.03.2011)	81
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (03.03.2011)	81
Tabela 51. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	82
Tabela 52. Charakterystyka uwzględnionych w analizie leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych.....	86

10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. 15-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	44
Wykres 2. Dopasowanie krzywej do danych z rejestrów przebiegu IV stadium czerniaka.	44
Wykres 3. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych (LYG) dla porównania ipilimumab vs. [redacted] horyzoncie czasowym.....	50
Wykres 4. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) dla porównania ipilimumab vs. [redacted] horyzoncie czasowym.....	51
Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ipilimumab vs [redacted] – zmiana wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.....	55
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ipilimumab vs [redacted] – zmiana wartości współczynnika ICUR w stosunku do wyniku analizy podstawowej.....	56
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ipilimumab vs [redacted] – zmiana wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.....	60
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ipilimumab vs [redacted] – zmiana wartości współczynnika ICUR w stosunku do wyniku analizy podstawowej.....	61
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ipilimumab vs [redacted] – zmiana wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.....	65
Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ipilimumab vs [redacted] – zmiana wartości współczynnika ICUR w stosunku do wyniku analizy podstawowej.....	66
Wykres 11. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – ipilimumab vs [redacted]	71
Wykres 12. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – ipilimumab vs [redacted]	72
Wykres 13. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – ipilimumab vs [redacted]	72
Wykres 14. Koszt za miesiąc dodatkowego całkowitego przeżycia (średnia) dla ipilimumabu oraz wybranych leków	77

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	15
--	-----------

12. PIŚMIENICTWO

1. Yervoy™ - charakterystyka produktu leczniczego
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
3. Ruka W., Krzakowski M., Placek W., Rutkowski P., Nowecki Z., Fijuth J., Nasierowska-Guttmejer A., Jeziorski A., Rudnicka A., Murawa P., Słuszniak J., Potemski P., Zaucha R., Wysocki P., Kamińska-Winciorek G., Bajcar S., Drosik K., Biernat W., Towpik E.; Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego; *Przegląd Dermatologiczny* 2009, 96, 193–203
4. Kuter I., Miernik K., Jakościowy przegląd badań z użyciem ipilimumabu (Yervoy™) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, Instytut Arcana 2011
5. Mackiewicz J., Kwinta Ł.; Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego; *Współczesna Onkologia* (2010) vol. 14; 1 (15–22)
6. Kycler W., Teresiak M.; Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury; *Współczesna Onkologia* (2006) vol. 10; 9 (437–448)
7. Melanoma - NCCN Guidelines for Patients; version 2010
8. Dąbrowska B., Klin A.; Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia.; Raport TNS Pentor, luty 2011
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ.; Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma; *The New England Journal of Medicine*, 2010 Aug 19; 363(8):711-23
10. [Redacted]
11. [Redacted]
12. [Redacted]
13. Balch C. et al.; Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma; *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 16 (August 15), 2001: pp 3635-3648
14. Langiewicz P., Paprocka-Langiewicz J., Leońiewski-Kmak K., Sarosiek T., Żołnierek J., Pawlak W., Biochemioterapia przerzutowego czerniaka skóry – doświadczenia kliniczne i analiza perspektyw; *Współczesna Onkologia* (2003) vol. 7; 8 (611–618)

15. Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków; Estymator; wrzesień 2006
16. Korn E., Liu P-Y., Lee S., Chapman J-A, Niedzwiecki D., Suman V., Moon J., Sondak V., Atkins M., Eisenhauer E., Parulekar W., Markovic S., Saxman S., Kirkwood J.; Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials; J.Clin.Oncol2008, 26:527-534.
17. Trwanie życia w 2009, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2009
18. [Redacted]
19. Załącznik nr 2 do Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
20. Załącznik nr 1g do Zarządzenie Nr 65/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
21. Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
22. Informator o umowach NFZ; stan na 8 marca 2011
23. Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
24. Zarządzenie Nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
25. Ogłoszenie o zamówieniu dostawy leków do Apteki Szpitalnej Zamojskiego Szpitala Niepublicznego Sp. z o. o. ul. Peowiaków 1, Zamość
26. Optymalizator JGP, wersja SZP.10.26 (15.11.2010)
27. Baza Informacji o Lekach Refundowanych Ministerstwa Zdrowia <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start/>; stan an 8 marca 2011 r.
28. Indeks Leków Medycyny Praktycznej <http://www.mp.pl/>
29. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 18/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2009; Powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych wersja 3,0
30. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
31. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
32. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 63/2009/DSOZ z dnia 2 listopada 2009 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
33. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 60/2008/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 sierpnia 2008 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka długoterminowa
34. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration: Australian Public Assessment Report for Ipilimumab Proprietary Product Name: Yervoy/Winglore Sponsor: Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd, August 2011

35. Sacco J., Botten J., Macbeth F., Bagust A., Clark A.; The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study; PLoS ONE 2010
36. Catane R., Cherny N., Kloke M., Tanneberger S., Schrijvers D; Podręcznik postępowania w zaawansowanej chorobie nowotworowej; MediPage (2007)
37. Załącznik nr 1część b do zarządzenia Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
38. Kordka R., Jassem J., Krzakowski M., Jeziorski A.; Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy; Via Medica wydanie II Gdańsk 2004 (dodruk 2006)
39. Wytyczne dotyczące bólów nowotworowych WHO
<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
40. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 68/2009/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2009 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
41. Ipilimumab Global Core CE Model Report, wersja 1.8; IMS Health, 01.10.2010
42. Losina E., Walensky R., Geller A., Frederick C.; Beddingfield I., Wolf L., Gilchrist B., Freedberg K.; Visual screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis; Arch Dermatol. 2007 January ; 143(1): 21-28
43. Balch et al.; Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification; J Clin Oncol 27:6199-6206, 2009
44. Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage iii or iv melanoma- in 2nd line treatment, MY6264A Technical Report Final v5.0; Mapi Values 11.03.2011
45. Wolchok J., Hoos A., O'Day S., Weber J., Hamid o., Lebbé C., Maio M., Binder M., Bohnsack O., Nichol G., Humphrey R., Hodi S.; Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid; Clin Cancer Res 2009; 15(23) December 1, 2009
46. National institute for Health and Clinical Excellence; Appraising life-extending, end of life treatments; Revised in July 2009
47. Analiza korzyści klinicznej i ekonomicznej terapii ipilimumabem na tle innych leków onkologicznych – dokument wewnętrzny BMS (nieopublikowany).
48. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r., <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501&b=1&szukana=sprawozdanie>
49. Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.
50. Davies A., Briggs A., Wagner S., Kotapati S., Schneider J., Ebeid O., Levy AR., Mean versus median overall survival (OS) for describing value of new cancer therapies: a case study. ISPOR 2011.
51. Spławiński J., Narodowy Instytut Leków; Rekomendacja Rady Konsultacyjnej AOTM, http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/news/Jacek_Splawinski_Rekomendacje_Rady_Konsultacyjnej.ppt
52. Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie zaktualizowanego szacunku PKB za 2010 r.; http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1338_PLK_HTML.htm
53. Rynek Zdrowia – 2010-01-13 “Negatywne rekomendacje AOTM dla trzech leków w terapii raka nerki”

-
54. Puls Medycyny, 23 kwietnia 2008 r. „Drogie terapie w onkologii”
55. Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem