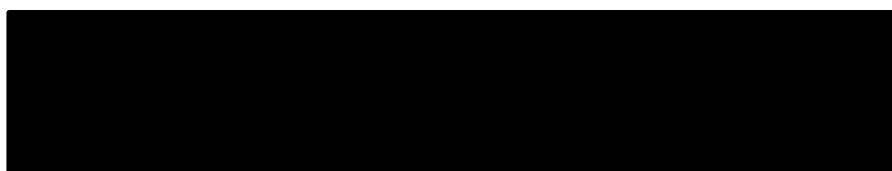


Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600

Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności



Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B,
02-672 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

SKRÓTY I AKRONIMY	7
STRESZCZENIE	8
1 WPROWADZENIE – ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	10
1.1 Cel opracowania	10
1.2 Perspektywa analizy	11
1.3 Schemat PICO.....	11
1.4 Horyzont czasowy analizy	12
1.5 Strategia analityczna.....	13
2 PORÓWNANIE W I LINII LECZENIA – ██████████	15
2.1 Metodyka analizy	15
2.1.1 Struktura modelu.....	15
2.1.2 Parametry modelu	16
2.1.3 Uwzględnione działania niepożądane	30
2.1.4 Walidacja modelu.....	30
2.1.5 Zakres analizy wrażliwości	31
2.2 Analiza kosztów.....	35
2.2.1 Uwzględnione kategorie kosztów.....	35
2.2.2 Koszty analizowanych leków	36
2.2.3 Mechanizm dzielenia ryzyka (RSS)	37
2.2.4 Koszty refundacji pozostałych leków stosowanych w ramach chemioterapii 38	
2.2.5 Koszty kwalifikacji.....	39
2.2.6 Koszty podawania leków	39
2.2.7 Koszty diagnostyki	41
2.2.8 Koszty związane ze stanami zdrowia wyróżnionymi w modelu.....	43
2.2.9 Koszty końca życia.....	43
2.2.10 Koszty działań niepożądanych	44
2.3 Przedstawienie wyników	53
2.3.1 Perspektywa płatnika publicznego.....	53
2.3.2 Perspektywa wspólna	54
2.4 Analiza wrażliwości	55
2.4.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	55
2.4.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	76
2.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (bez RSS)	88

3	PORÓWNANIE W II LINII LECZENIA - ██████████	93
3.1	Dostępne dane i możliwość porównania	93
3.2	Porównanie skuteczności	94
3.3	Analiza minimalizacji kosztów	97
4	DYSKUSJA	100
5	WNIOSKI	102
6	ANEKS - PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY MODELI EKONOMICZNYCH	103
7	ANEKS - PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA	105
8	SPIS TABEL	108
9	SPIS RYCIN	110
10	PIŚMIENNICTWO	111

SKRÓTY I AKRONIMY

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
b.d.	brak danych
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
KM (K-M)	Kaplana-Meiera
KMNK	klasyczna metoda najmniejszych kwadratów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
Pr	prawdopodobieństwo
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized clinical trials</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy oszacowania (ang. <i>standard error</i>)
WTP	skłonność do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>)

STRESZCZENIE

Cel

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Metodyka

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]

1 WPROWADZENIE – ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena kosztów konsekwencji, kosztów efektywności i kosztów użyteczności stosowania wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600 z perspektywy płatnika usług zdrowotnych w Polsce oraz z perspektywy wspólnej [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na różne dostępne dowody pozwalające na wykonanie tych porównań, zdecydowano się na wykorzystanie dwóch różnych podejść.

[REDACTED] Niniejsze opracowanie jest adaptacją do warunków polskich modelu ekonomicznego opracowanego na potrzeby oceny ekonomicznej wemurafenibu w Wielkiej Brytanii [24]. Model ten wykorzystuje dane z badania klinicznego. Adaptacja obejmowała uwzględnienie polskich danych dla:

- ceny analizowanej interwencji,
- standardów opieki terapeutycznej – procedury stosowane w ramach podania leku, diagnostyki, leczenia działań niepożądanych, leczenia pacjentów po progresji choroby i w ramach opieki paliatywnej;
- ceny pozostałych leków i procedur medycznych;
- tablic śmiertelności populacji generalnej.

Szczegółowe informacje dotyczące źródeł danych i wartości parametrów przedstawiono w dalszej części opracowania. Jednocześnie w opracowaniu nie modyfikowano założeń dotyczących skuteczności badanych technologii, częstości działań niepożądanych, czy wartości użyteczności. Autorzy adaptowanego modelu mieli bezpośredni dostęp do aktualnych wyników randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną oceniającego wemurafenib [10] – z tego względu model uwzględnia najbardziej aktualne, dostępne informacje.

Jednocześnie przeprowadzono przegląd systematyczny w celu wyszukania opracowań ekonomicznych mogących stanowić alternatywne modele, nie odnajdując alternatywy (rozdz. 6).

Analizę wykonano równolegle w dwóch wersjach. Po pierwsze przeprowadzono obliczenia dla ceny podstawowej wemurafenibu otrzymanej od producenta (por. rozdz. 2.2.2). Dodatkowo przedstawiono wyniki po uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS). [REDACTED]

[REDAKTOR] Analizę wrażliwości wykonano równoległe dla obu wersji.

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

1.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie zostało przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) [1]. Z uwagi na fakt, że w obszarze analizowanej technologii pacjent nie ponosi żadnych kosztów dla badanej interwencji ani dla komparatora (kosztów kwalifikacji, substancji, podania, badań diagnostycznych), nie istniała potrzeba wykonania analizy z perspektywy pacjenta. Koszty z perspektywy pacjenta są generowane jedynie w minimalnym stopniu w obszarze dopłat w farmakoterapii przy leczeniu działań niepożądanych.

1.3 Schemat PICO

Problem decyzyjny analizy został zdefiniowany poniżej wg schematu PICO na podstawie wyników analizy problemu decyzyjnego [4].

Populację docelową (P), w której rozważane jest stosowanie badanej interwencji, stanowią chorzy na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dobór populacji docelowej wynika z mechanizmu działania analizowanej technologii. Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

Rozważaną interwencją (I) jest zastosowanie wemurafenibu w początkowej dawce dobowej 1 920 mg, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego [26]. Czas stosowania jest w analizie uzależniony od wyników uzyskiwanego leczenia – założono, że leczenie trwa do progresji choroby. Na podstawie wyników jedynego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną można oszacować, że mediana czasu do progresji choroby wynosi ok. 6 miesięcy [10]. Ponieważ w czasie leczenia dawka wemurafenibu jest modyfikowana (np. z uwagi na występowanie niektórych działań niepożądanych), w analizie za autorami oryginalnego modelu [24] uwzględniono dane dotyczące dynamiki dawki na

podstawie wyników badania klinicznego [10]. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.2.2.

[REDACTED]

W analizie jako efekty zdrowotne (O) przyjęto uzyskane dodatkowo lata życia (LYG) i lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Element PICO	Definicja
(P) Populacja	chorzy na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu IIIC lub IV
(I) Interwencja	wemurafenib w początkowej dawce dobowej 1 920 mg, do czasu progresji choroby; możliwe zmiany dawki związane z występowaniem działań niepożądanych
(C) Komparator	[REDACTED]
(O) Efekty zdrowotne	analiza typu koszty-efektywność/użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> • lata życia (LYG) • lata życia skorygowane o jakość (QALY)

1.4 Horyzont czasowy analizy

W ramach porównania dla leczenia w I linii, [REDACTED], za autorem adaptowanego modelu, z uwagi na specyfikę choroby w analizie przyjęto identyczny horyzont czasowy dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [1], dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano wpływ następujących wartości stóp dyskontowych na wyniki analizy:

- 5% stopa dyskonta dla kosztów i efektów,
- 5% stopa dyskonta dla kosztów i brak dyskontowania efektów,
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

1.5 Strategia analityczna

W celu dostarczenia decydentowi informacji o kosztach i skutkach stosowania badanej interwencji w porównaniu [REDACTED], przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji, analizę kosztów efektywności oraz analizę kosztów użyteczności (por. rozdz. 2.3). Analizę wykonano dla dwóch wariantów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aby oddać specyfikę choroby, w modelu uwzględniono następujące stany pacjenta: brak progresji choroby, choroba po progresji, zgon. W modelu dopuszczono możliwe przejścia do kolejnych stanów modelu w kolejnych cyklach (tygodniowych). Tak więc wynikiem modelowania jest dynamika odsetka pacjentów w poszczególnych stanach. W takim podejściu miarą efektu klinicznego jest pole powierzchni pod poszczególnymi krzywymi, czyli oczekiwany czas życia i oczekiwany czas życia bez progresji choroby, które z ewentualnym uwzględnieniem miar użyteczności można wyrazić w postaci LYG i QALY.

W modelu uwzględniono zmieniające się ryzyko progresji choroby lub zgonu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Z drugiej strony, aby uwzględnić w pełni konsekwencje leczenia porównywanymi technologiami [REDACTED], konieczne było ekstrapolowanie dostępnych danych. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie przyjęto te same parametry dla obu porównywanych leków, aby ekstrapolacja nie faworyzowała żadnej technologii – tak więc przewaga wemurafenibu w sensie ryzyka progresji choroby/zgonu uwzględniona w analizie wynika jedynie z danych pochodzących z randomizowanego badania klinicznego. Jednocześnie przeprowadzono walidację możliwości ekstrapolacji danych, porównując wyniki uwzględnianych badań w krótszym horyzoncie czasu do wyników badania obejmującego wemurafenib.

W modelu uwzględniono dodatkowo wpływ stosowanych leków na jakość życia. Z tego względu wykonano też analizę kosztów użyteczności.

Do parametryzacji modelu wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród klinicystów i obejmującego m.in. standardy opieki nad chorymi na czerniaka [3]. Dzięki temu uwzględniono polską praktykę kliniczną poprzez oszacowanie kosztów związanych z poszczególnymi stanami zdrowia oraz kosztów przejść między stanami (np. koszty opieki paliatywnej przez zgonem).

W kolejnym rozdziale przedstawiono bardziej szczegółowo założenia strukturalne i parametry modelu wykorzystanego w analizie.

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

2 PORÓWNANIE W I LINII LECZENIA - [REDAKTOWANE]

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania odpowiadającego stosowaniu wemurafenibu w I linii leczenia. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Kolejno przedstawiono poniżej metodykę analizy typu koszty-efektywność, oszacowanie kosztów i wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.

2.1 Metodyka analizy

Poniżej omówiono szczegółowo konstrukcję modelu wykorzystanego w analizie, w szczególności strukturę modelu, parametry i niepewność ich oszacowań oraz zakres analizy wrażliwości.

2.1.1 Struktura modelu

Aby uwzględnić proces leczenia i przebieg choroby, w modelu uwzględniono trzy stany – choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Wszyscy pacjenci rozpoczynają od stanu przed progresją choroby. Strukturę możliwych przejść przedstawiono na rysunku poniżej. Przy takim podejściu w każdym momencie model szacuje prawdopodobieństwo znajdowania się pacjenta w jednym z trzech stanów (albo inaczej – odsetek pacjentów z wyjściowej kohorty, którzy znajdują się w poszczególnych stanach). Innymi słowy, model odtwarza krzywe przeżycia i krzywe przeżycia bez progresji choroby dla analizowanych leków. Miarą efektu dla poszczególnych ocenianych leków jest zatem pole powierzchni pod poszczególnymi krzywymi (pod krzywą przeżycia całkowitego dla LYG i pod krzywymi OS i PFS z uwzględnieniem użyteczności tych stanów dla QALY). Technicznym założeniem jest, że prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby (PFS) w każdym momencie musi być nie większe niż prawdopodobieństwo przeżycia (OS). Wówczas odsetek żywych pacjentów po progresji choroby to różnica między OS i PFS.

W modelu wykorzystano cykl długości jednego tygodnia. Uwzględniono korektę połowki cyklu, aby zwiększyć dokładność obliczeń. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted]

[Redacted]

2.1.2 Parametry modelu

2.1.2.1 Zakres parametrów modelu

Parametry modelu obejmują:

- charakterystykę wyjściową populacji;
- prawdopodobieństwa przejść między stanami, w tym ryzyko progresji choroby oraz ryzyko zgonu;
- użyteczności stanów zdrowia.

Poniżej scharakteryzowano przyjęte założenia w odniesieniu do tych typów parametrów.

2.1.2.2 Metodyka parametryzacji modelu – źródła danych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ Obliczenia wykonano w środowisku SAS 9.2 z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG.

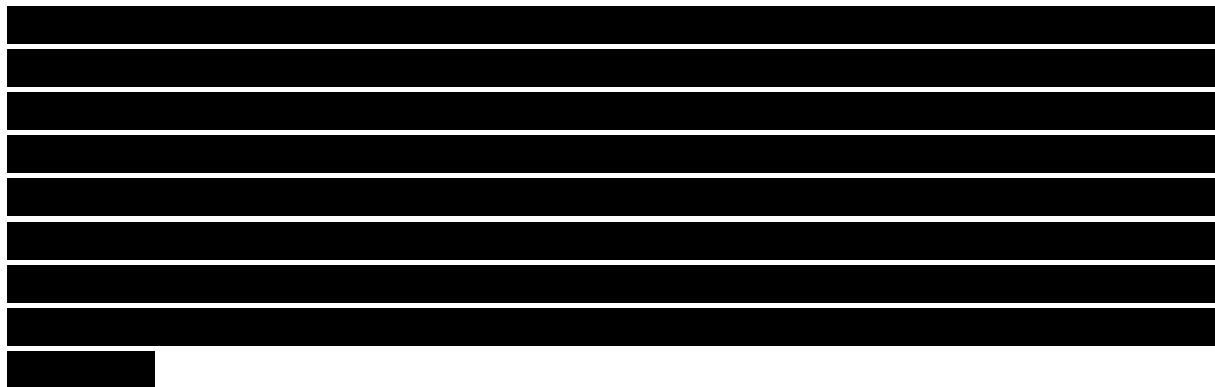
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



2.1.2.3 Przyjęte wartości parametrów – charakterystyka wyjściowej populacji



2.1.2.4 Przyjęte wartości parametrów – efektywność kliniczna (OS)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

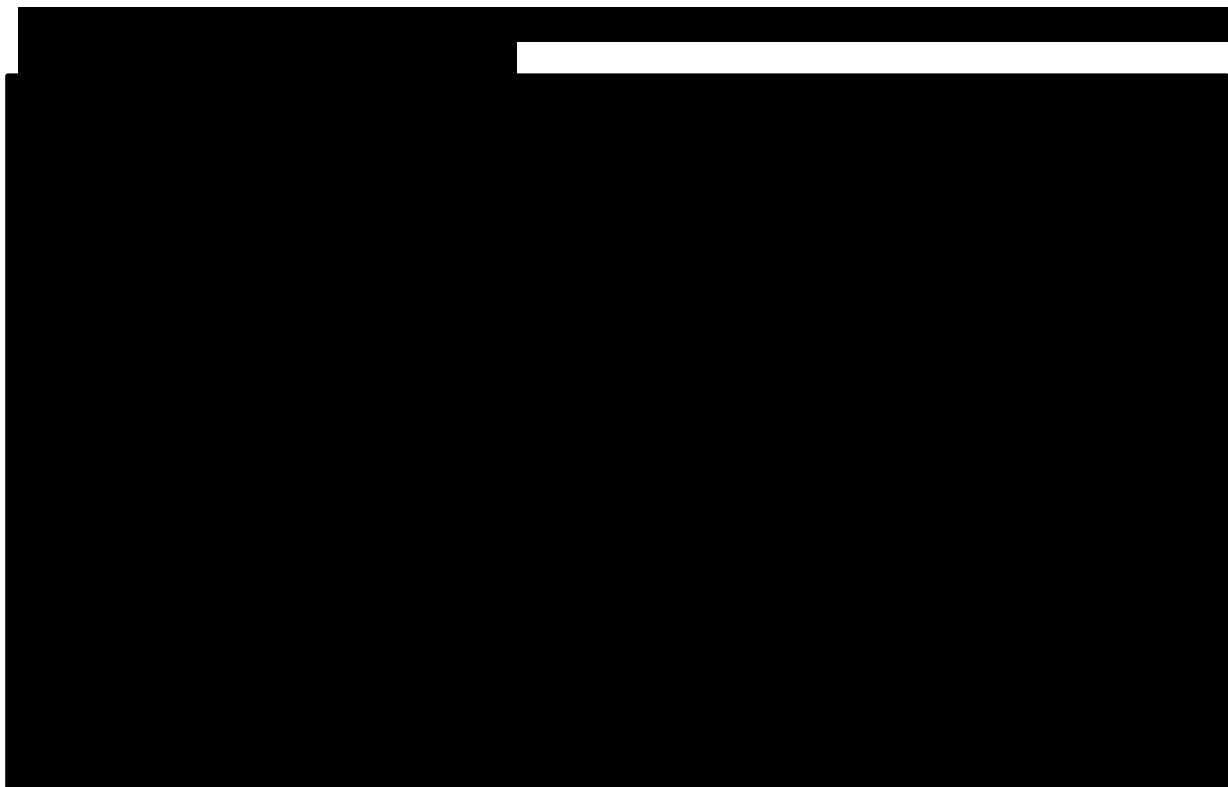
[Redacted]

[Redacted]

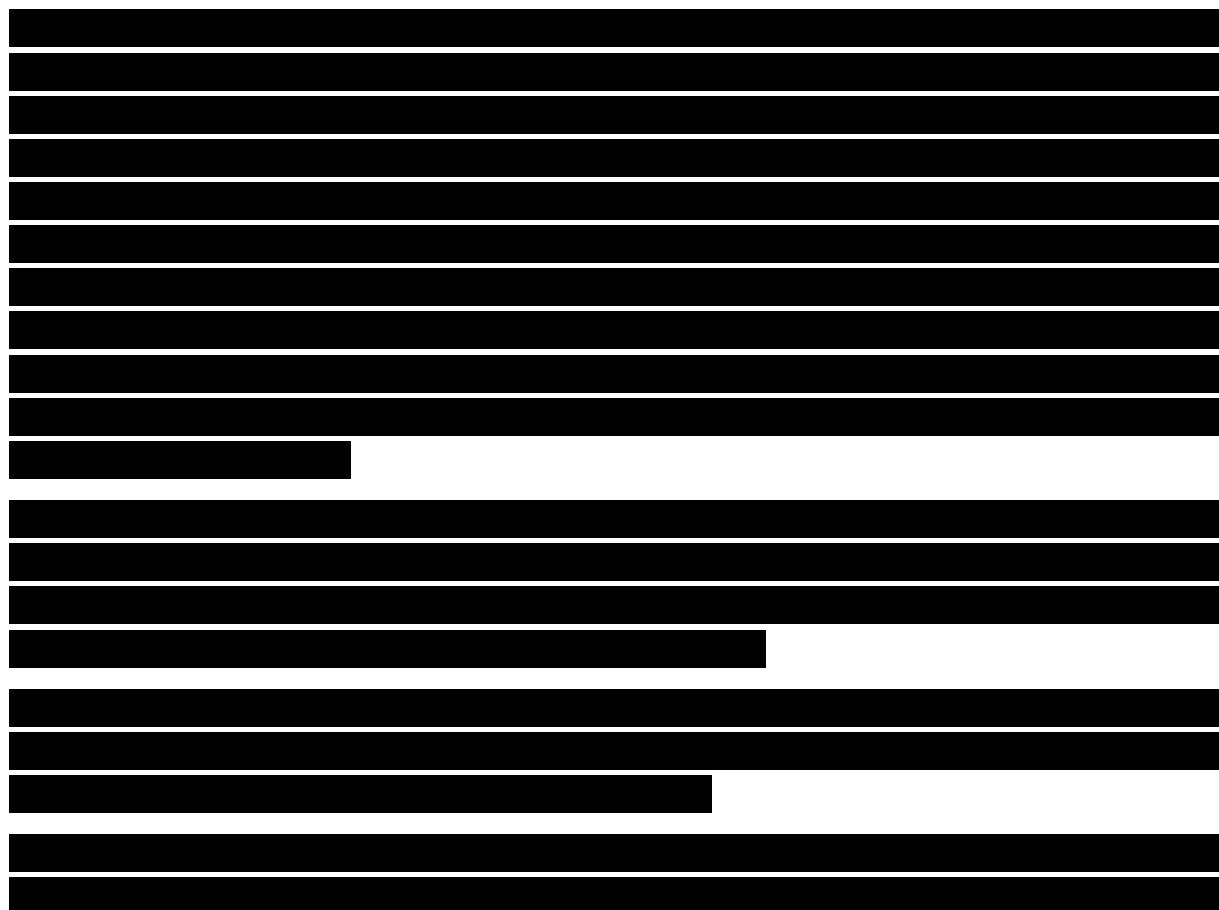
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



2.1.2.6 Przyjęte wartości parametrów – użyteczność stanów zdrowia



The table contains multiple rows of redacted data. The redaction is represented by solid black bars of varying lengths covering the text in each row.

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

2.1.3 Uwzględnione działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.4 Walidacja modelu

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla interwencji i komparatora). Nie odnaleziono alternatywnych modeli badanego zjawiska uwzględniających wemurafenib i dakarbazynę (por. rozdz. 6), z tego względu nie przeprowadzono walidacji konwergencji modelu. Nie są dostępne długoterminowe badania oceniające stosowanie wemurafenibu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka. Długoterminowe badania dotyczące dakarbazyny zostały wykorzystane przy parametryzacji modelu. Z powyższych względów nie przeprowadzono dodatkowej walidacji zewnętrznej modelu.

2.1.5 Zakres analizy wrażliwości

Aby określić wrażliwość uzyskanych wyników na modyfikację przyjętych założeń, przeprowadzono analizę wrażliwości. Ze względu na różną możliwość ilościowego ujęcia niepewności dotyczącej poszczególnych parametrów, wykonano analizę wrażliwości różnych typów – scenariuszową, jednoczynnikową, progową oraz probabilistyczną. Poniżej scharakteryzowano szczegółowo modyfikacje podstawowych założeń w poszczególnych typach analizy wrażliwości.

2.1.5.1 Analiza scenariuszowa

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto alternatywne zestawy założeń dotyczące grup parametrów modelu.

Po pierwsze przyjęto inne, zalecane w wytycznych AOTM, wartości współczynników dyskonta. I tak przeprowadzono analizę przyjmując:

- 5% stopę dyskonta dla kosztów i efektów,
- 5% stopę dyskonta dla kosztów i brak dyskontowania efektów,
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

W drugiej kolejności, przeprowadzono analizę wrażliwości ze względu na koszty procedur medycznych i farmakoterapii (poza analizowaną interwencją i komparatorem) związane ze stanami zdrowia i działaniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu. Ponieważ ich wielkość szacowana była m.in. w oparciu o badanie ankietowe, podlegają one niepewności co do zużycia zasobów. Przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy – zmniejszając i zwiększając te koszty o 25%.

W analizie wrażliwości rozważono możliwość ponoszenia kosztu badań kwalifikujących do leczenia wemurafenibem przez producenta leku.

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto dodatkowo inne podejście dotyczące ekstrapolacji wyników badania klinicznego w zakresie skuteczności analizowanych leków, zarówno dla OS, jak i dla PFS.

Wreszcie przyjęto w analizie wariant, w którym wemurafenib podawany jest w stałej początkowej dawce.

Tabela 10. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Którego elementu dotyczy	Modyfikacja założeń
A	Dyskontowanie	5% dla kosztów i efektów
B	Dyskontowanie	5% dla kosztów, 0% dla efektów
C	Dyskontowanie	0% dla kosztów i efektów
D	Koszty	Koszty procedur i farmakoterapii -25%
E	Koszty	Koszty procedur i farmakoterapii +25%
F	Koszt kwalifikacji	Koszt kwalifikacji (test Cobas) ponoszony przez producenta leku
G	Metody ekstrapolacji	Ekstrapolacja OS tylko na podstawie Xing et al
H	Metody ekstrapolacji	Ekstrapolacja PFS na podstawie krzywych K-M w pierwszych 5 miesiącach
I	Dawkowanie	[REDACTED]
J	Dawkowanie	Dawkowanie wemurafenibu przez cały okres w dawce dobowej 1920 mg

2.1.5.2 Analiza jednoczynnikowa

Aby zbadać wpływ pojedynczych parametrów na wyniki analizy, przeprowadzono analizę jednoczynnikową, w której indywidualnie pojedyncze parametry modyfikowano w założonych granicach. Poniżej scharakteryzowano parametry podlegające analizie oraz zakres zmian i źródła danych dla określenia tego zakresu.

- moment, od którego krzywe K-M dla PFS z badania zastępowane są przez ekstrapolowane wartości, domyślnie 5 miesięcy (w analizie tej przyjęto założenie, że w pierwszych miesiącach stosowane są krzywe K-M z badania, jak w scenariuszu H analizy scenariuszowej) – od 3 do 7 miesięcy,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.5.3 Progowa analiza wrażliwości

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [28], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [29], korzystając z wartości PKB per capita z Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011, wyznaczono próg opłacalności dla ICER (PLN/QALY) [23]: $3 * 33\ 181\ \text{PLN} = 99\ 543\ \text{PLN}$.

Wyznaczono ceny analizowanego leku, dla których wartości ICER za LYG i za QALY są równe progowi opłacalności obowiązującemu obecnie w Polsce, tj. 99 543 PLN.

2.1.5.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Aby uwzględnić niepewność oszacowań wartości obliczonych na podstawie prób losowych (w tym badań klinicznych), wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości, generując metodą Monte Carlo losowo użyte wartości parametrów z rozkładu wokół średniej. Jednocześnie randomizowano wszystkie parametry objęte tą analizą. Przyjęto rozkłady normalne o następujących parametrach:

- użyteczności stanów zdrowia – por. rozdz. 2.1.2.6,
- parametry wykorzystane w ekstrapolacji krzywych PFS – por. niżej,
- częstość działań niepożądanych (na podstawie rozkładu beta, por. tabela poniżej),
- ryzyko zgonu po 10 miesiącach – por. rozdz. 2.1.2.4 (Tabela 4).



2.2 Analiza kosztów

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania.

2.2.1 Uwzględnione kategorie kosztów

Ze względu na przyjętą perspektywę analizy (por. rozdz. 1.2) brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. W badaniu uwzględnione zostały koszty porównywalnych technologii oraz bezpośrednie koszty procedur związanych z leczeniem chorych na czerniaka w poszczególnych stanach klinicznych (choroba bez progresji, progresja choroby i zgon).

W pierwszej kolejności uwzględniono koszty leczenia dla porównywanych leków. Uwzględniono koszty samej substancji (rozdz. 2.2.2) oraz koszty podania tych leków (rozdz. 2.2.6). W analizie uwzględniono także – jednakowe dla obu gałęzi – koszty procedur diagnostycznych związanych z leczeniem (2.2.7).

Ze względu na fakt, że analizowana technologia dedykowana jest subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, w analizie podstawowej uwzględniono koszty badań diagnostycznych koniecznych, aby zidentyfikować pacjentów do leczenia wemurafenibem (rozdz. 2.2.5). W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość, że koszt ten jest ponoszony przez producenta leku.

W analizie uwzględniono także koszty dalszych linii leczenia. Uwzględniono koszty leku (rozdz. 2.2.3), koszty podawania (rozdz. 2.2.6) oraz koszty procedur diagnostycznych w terapii kolejnego rzutu (rozdz. 2.2.7).

Powyżej scharakteryzowane koszty określają koszty związane z dwoma podstawowymi stanami w modelu – przeżyciem bez progresji choroby (terapia I rzutu) i progresją choroby (terapia II rzutu). Dodatkowo w modelu uwzględniono koszty zgonu, związane z poniesieniem kosztów opieki paliatywnej i terminalnej (rozdz. 2.2.9).



W niniejszej analizie ograniczono się (za autorami adaptowanego modelu) do działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia, a wśród nich do działań, dla których wyznaczono na podstawie badania ankietowego koszty leczenia (rozdz. 2.2.10). W ramach powyższych ograniczeń uwzględniono działania, które z największym prawdopodobieństwem generują istotne koszty dla płatnika oraz różnicują analizowane leki, tj. rak kolczysto-komórkowy skóry, rogowiak kolczysto-komórkowy, neutropenia, nadmierne rogowacenie skóry, bóle stawów i głowy, wysypka i świąd, nudności i wymioty, biegunka.

Szczegółowe założenia dotyczące szacowania zużycia zasobów i kosztów jednostkowych przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Jedynie koszty leczenia działań niepożądanych są różne dla perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej (por. rozdz. 2.2.10).

2.2.2 Koszty analizowanych leków

W analizie uwzględniano koszty analizowanej interwencji oraz komparatorów, [REDACTED]

W analizie, za autorami oryginalnego modelu, uwzględniono modyfikacje dawki w przebiegu leczenia zgodnie z wynikami badania klinicznego (w ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusz, w którym dawka nie ulega zmianie). Modyfikacje te mogą być związane np. z występowaniem działań niepożądanych (których koszty także uwzględniono w analizie). [REDACTED]

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

2.2.5 Koszty kwalifikacji

W analizie uwzględniono także koszt kwalifikacji do leczenia wemurafenibem obejmujący koszt testu diagnostycznego Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche Molecular Systems) wykorzystywanego do potwierdzenia obecności mutacji BRAF V600 u pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości przetestowano wpływ powyższego założenia, przyjmując, że koszt jest ponoszony przez producenta leku.

2.2.6 Koszty podawania leków

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

2.2.7 Koszty diagnostyki

[Redacted text block]

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

Tabela 19. Koszty procedur diagnostycznych.

Lp.	Procedura diagnostyczna	Waga (pkt)	Nazwa ośrodka	Koszt za 1 pkt. (PLN)	Średni cena za 1 pkt. oraz łączny koszt (PLN)
1.	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■ ■
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
2.	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■ ■
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
3.	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■ ■
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.2.10 Koszty działań niepożądanych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 23. Koszty refundacji leków założone w analizie.

Lp.	Lek	Koszt za mg (PLN)	
		Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			

Tabela 24. Wycena punktowa wizyty ambulatoryjnej.

Nazwa ośrodka	Koszt za 1 pkt. (PLN)

W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące farmakoterapii związanej z poszczególnymi działaniami niepożądanymi.

Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności.

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

Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności.

2.4.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wpływ modyfikacji wartości poszczególnych parametrów w zakresie definiowanym w rozdziale 2.1.5.2. Modyfikacja wartości nie wpływa na wnioski wynikające z analizy.

2.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego

2.4.2.1.1 Zmiana metody i momentu ekstrapolacji krzywych K-M (3 i 7 miesięcy)

Tabela 52. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 3 miesięcy).

	Koszty konsekwencji		Koszty efektywności	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Wariant 1				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 2				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 3				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 4				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 5				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 6				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 7				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 8				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 9				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				
Wariant 10				
Wzrost wartości parametru				
Spadek wartości parametru				

The table is almost entirely obscured by redaction. It consists of approximately 25 rows and 5-6 columns. The redaction is done using solid black bars and grey bars. Some cells are visible as white, but they do not contain any legible text or numbers. The overall appearance is that of a data table where the content has been completely hidden for security or privacy reasons.

The table is almost entirely obscured by redaction bars. It consists of approximately 10 columns and 30 rows. The redaction is done in a way that leaves some grid lines visible, but the content within the cells is completely hidden. There are some grey bars that appear to be section dividers or headers, but their text is also redacted.

2.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (bez RSS)

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Obliczono 95% przedziały ufności dla ICER. Za pomocą krzywych akceptowalności zaprezentowano wpływ wartości skłonności do płacenia na prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wemurafenibu.

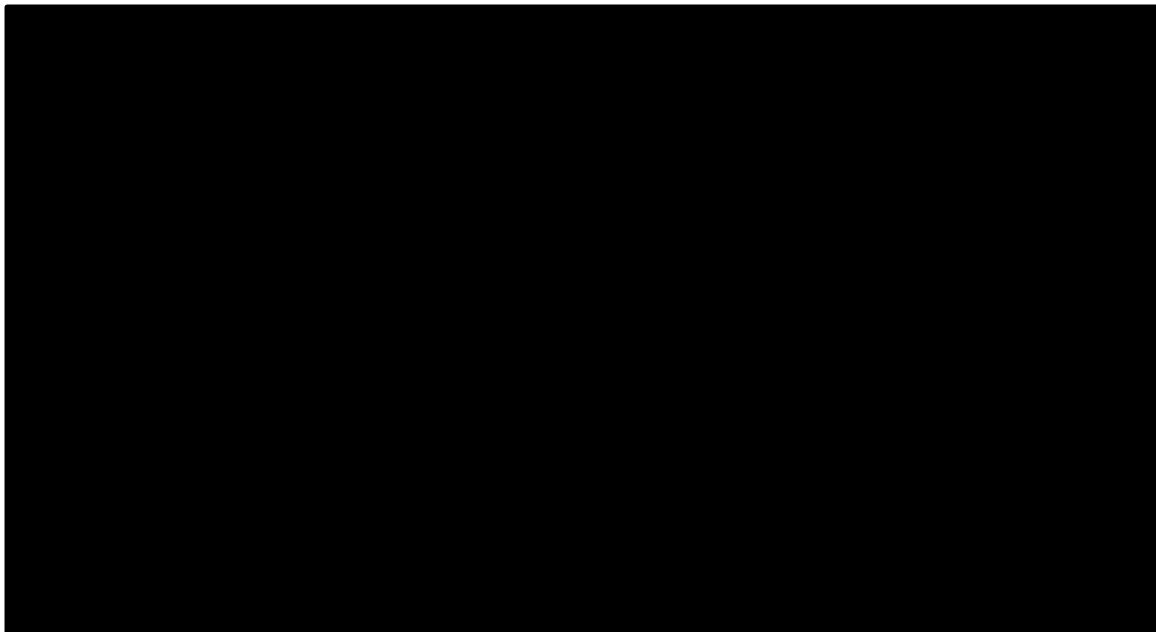
2.4.3.1 Perspektywa płatnika

2.4.3.1.1 Bez RSS

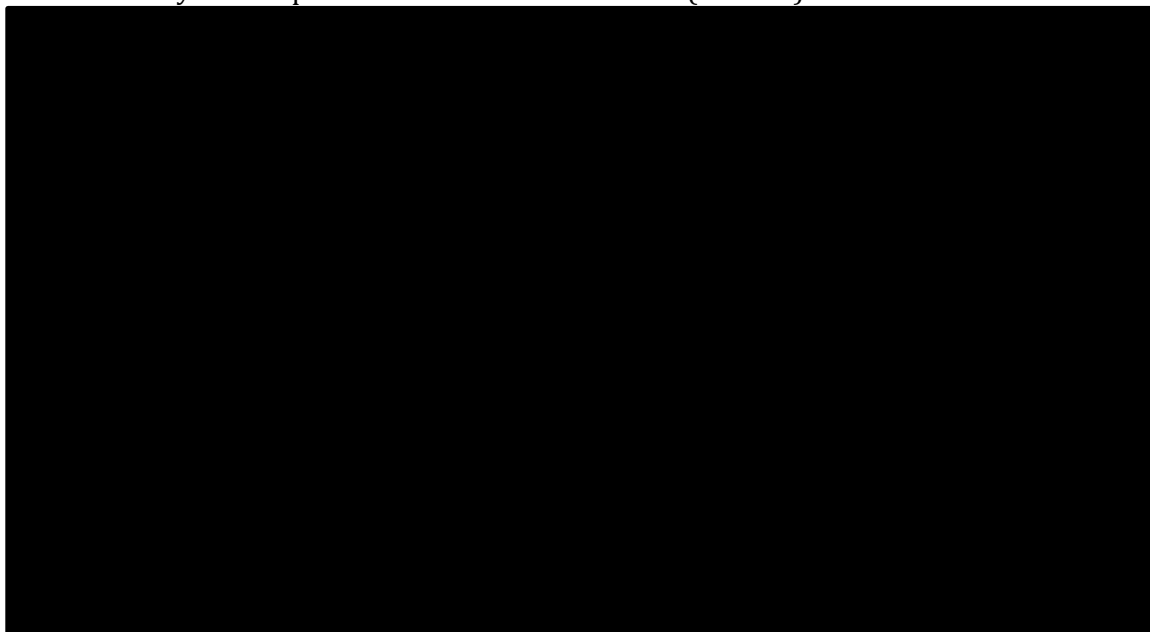
Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wymiar		Wymiar	

Rysunek 14. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).



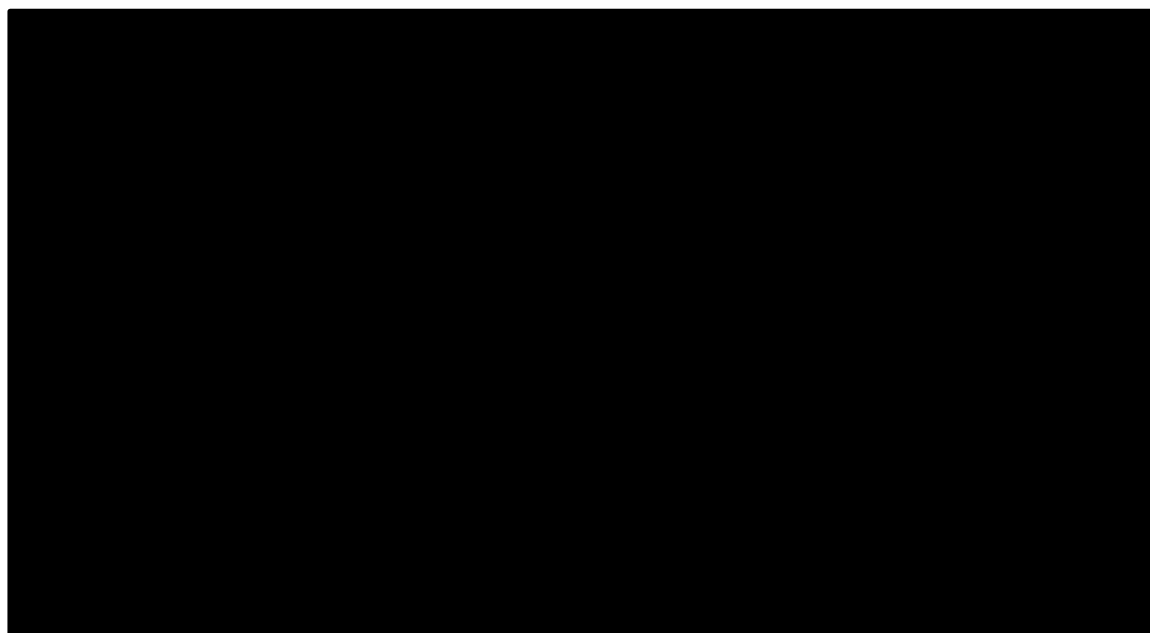
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).



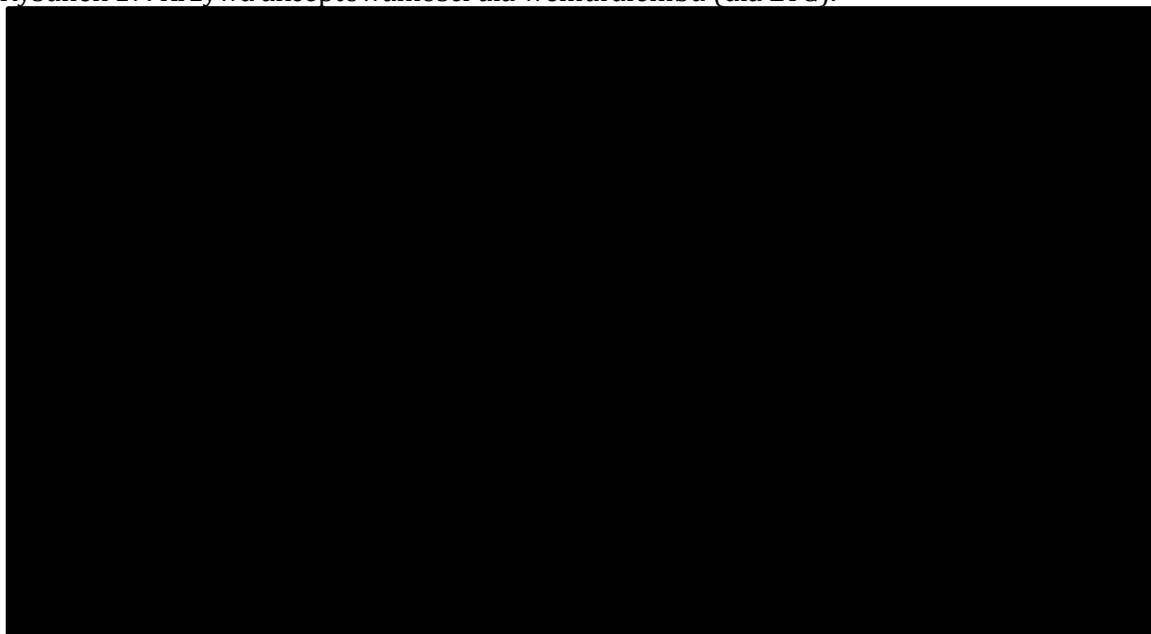
2.4.3.1.2 Z RSS

Tabela 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Rysunek 16. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).



Rysunek 17. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).

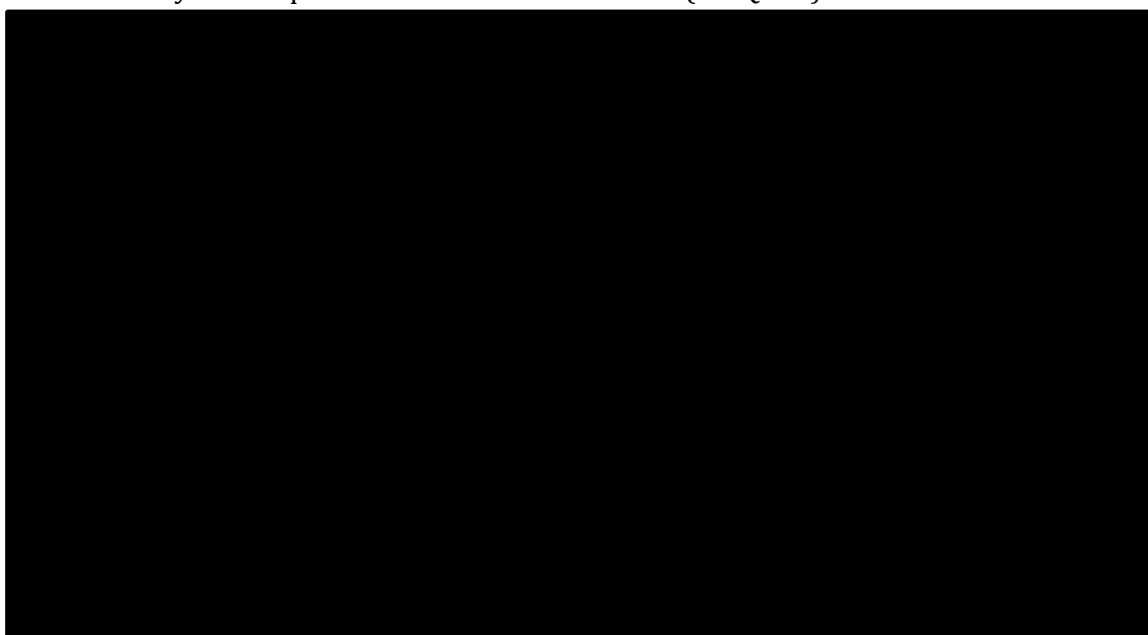


2.4.3.2 Perspektywa wspólna

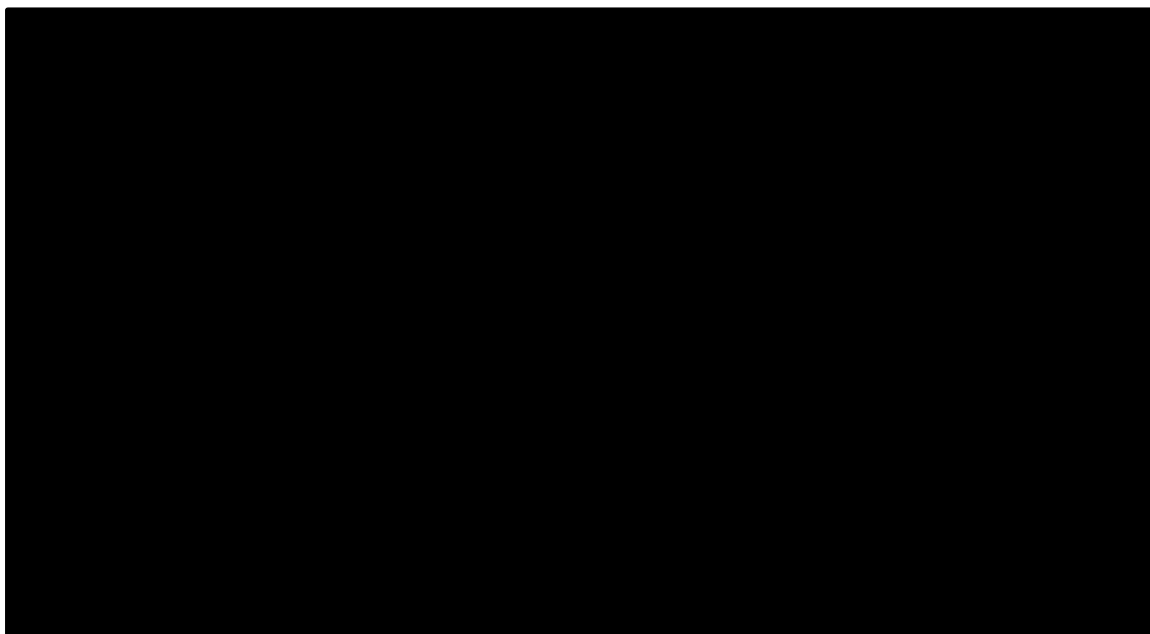
2.4.3.2.1 Bez RSS

Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Rysunek 18. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).



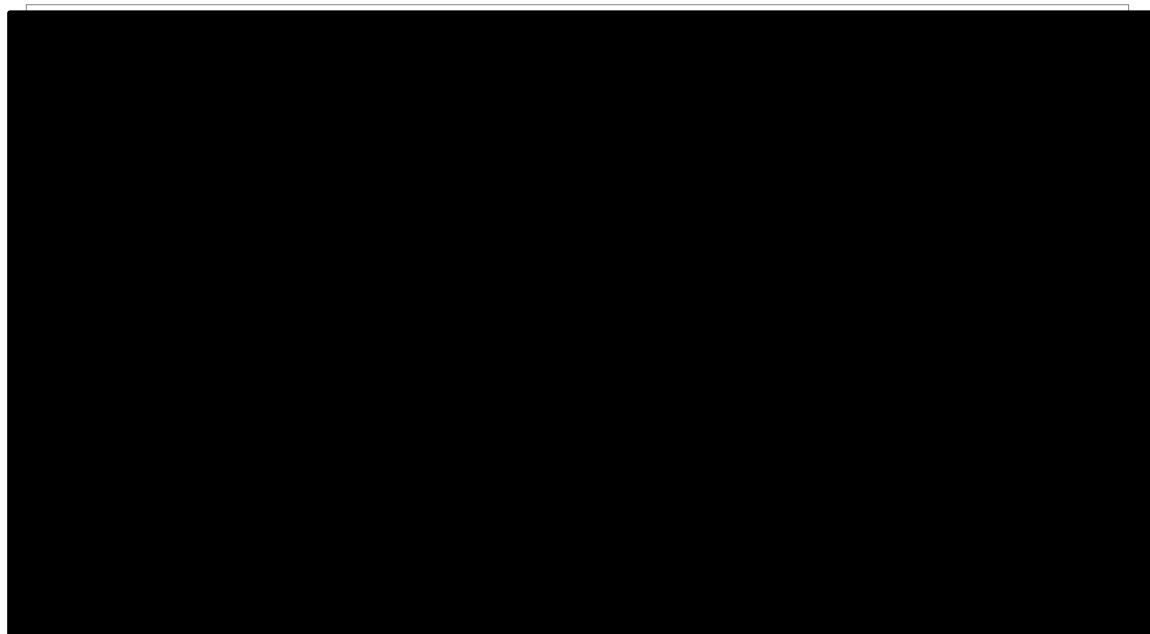
Rysunek 19. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).



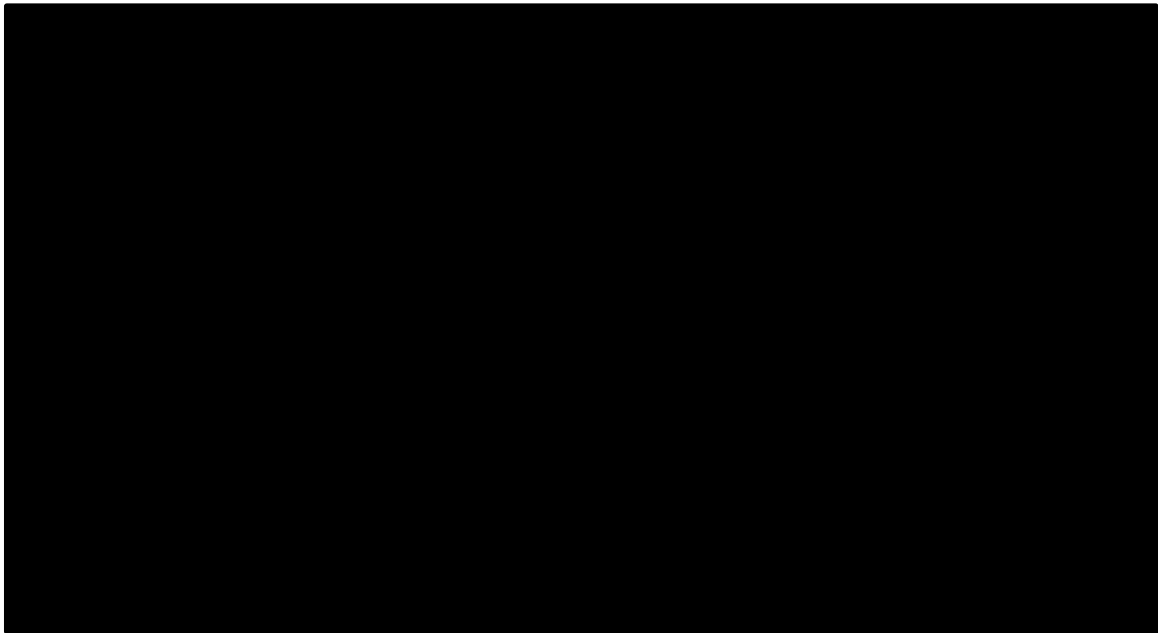
2.4.3.2.2 Z RSS

Tabela 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Rysunek 20. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).



Rysunek 21. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).



3 PORÓWNANIE W II LINII LECZENIA - [REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania odpowiadającego stosowaniu wemurafenibu w II linii leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

3.1 Dostępne dane i możliwość porównania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2 Porównanie skuteczności

[REDACTED]

Parametrem najbardziej syntetycznie porównującym przebieg krzywych K-M (zarówno dla przeżycia, jak i dla przeżycia bez progresji choroby) jest iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*, *HR*). Wartość tego parametru jest wypadkową całości dostępnych danych i całego przebiegu krzywej, nie zależy zaś wyłącznie od jednego, konkretnego punktu czasowego

[REDACTED]

analizy, jak na przykład mediany przeżycia czy też prawdopodobieństwa przeżycia dla ustalonego horyzontu.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.3 Analiza minimalizacji kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

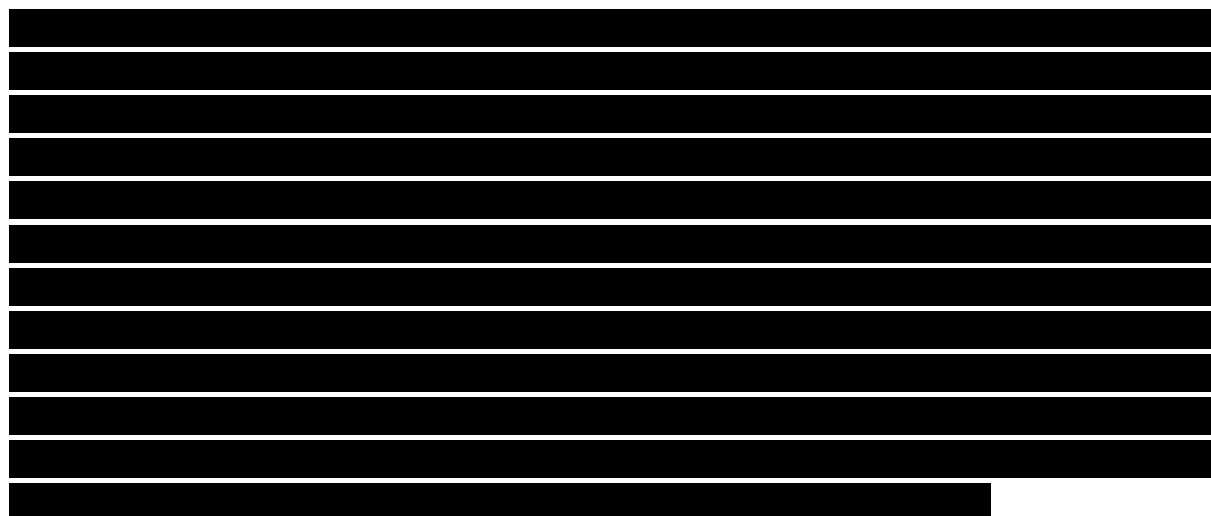
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4 DYSKUSJA

Czerniak skóry charakteryzuje się największą dynamiką zachorowań w Polsce – w ostatnich latach obserwowalny jest ciągły wzrost zapadalności na ten nowotwór. Ponadto, odpowiada on za około 80% zgonów z powodu złośliwych nowotworów dermatologicznych. Około 20% populacji chorych na czerniaka w Polsce stanowią osoby z czerniakiem w stopniu IIIC lub IV, wśród których prawie połowa ma mutację BRAF V600. Obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka zarejestrowane są w Polsce trzy leki (dakarbazyna, ipilimumab oraz wemurafenib), ale jedynym inhibitorem kinazy BRAF V600 jest wemurafenib. Wemurafenib daje możliwość stosowania terapii dedykowanej do wąskiej grupy osób, u których specyfika choroby pozwala na uzyskanie korzyści klinicznych. Finansowanie wemurafenibu ze środków publicznych prowadzone jest obecnie w Austrii, Danii, Finlandii, Luksemburgu, Niemczech, Szwajcarii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii (finansowanie z dodatkowego funduszu – *Cancer Drug Fund*).



Analiza wrażliwości wykazała odporność uzyskanych wyników na przyjęte założenia. I tak np. modyfikacja kosztu procedur medycznych i farmakoterapii (poza lekami podstawowymi) o +/- 25% powoduje zmiany parametrów ICER jedynie w niewielkim zakresie. Największy wpływ na wartość ICER ma cena. Pozostałe czynniki nie wpływają istotnie na wynik.

Analiza probabilistyczna wskazuje na bardzo dużą odporność wyników na przyjęte założenia i niepewność związaną z oszacowaniem parametrów na podstawie badań klinicznych.



[REDACTED]

Ograniczeniem niniejszej analizy jest przede wszystkim aktualność danych. W modelu uwzględniono zmieniające się ryzyko progresji choroby lub zgonu bezpośrednio w oparciu o dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) z badania klinicznego BRIM-3. Autorzy adaptowanego modelu mieli dostęp do danych nowszych (marzec 2011 r.) niż opublikowane (grudzień 2010 r.), jednakże najbardziej aktualne dane pochodzące z 3 października 2011 roku były niekompletne i tym samym nie mogły być wykorzystane w niniejszej analizie.

[REDACTED]

Należy podkreślić, że terapia wemurafenibem jest leczeniem personalizowanej, dobranym indywidualnie do charakterystyki chorego, co pozwala na uzyskanie najlepszych wyników klinicznych. Leczenie wemurafenibem dotyczy małej, ściśle określonej populacji i obejmuje chorych na czerniaka w stopniu zaawansowanym (IIIC lub IV) z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

5 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

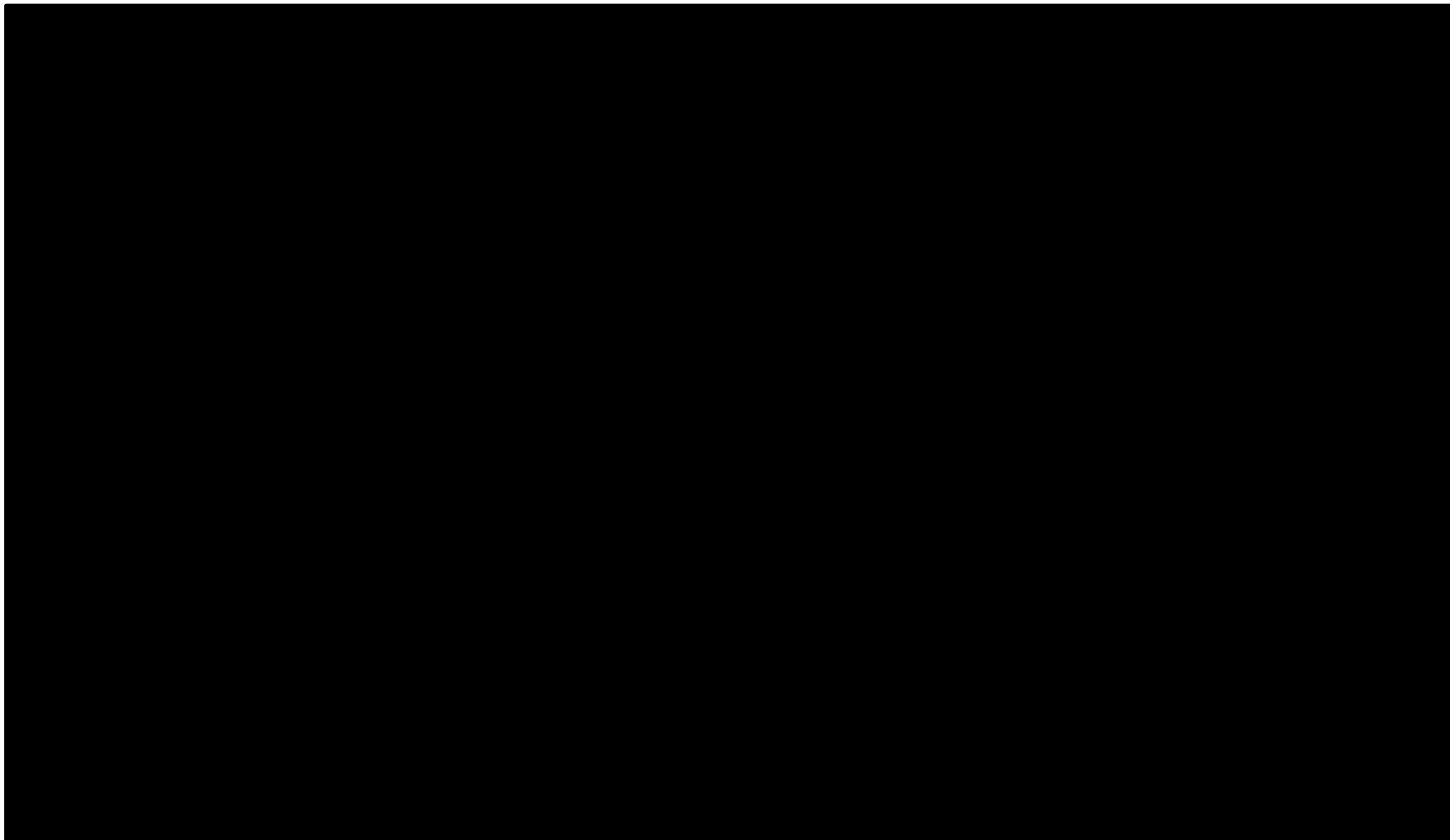
[REDACTED]

[REDACTED]

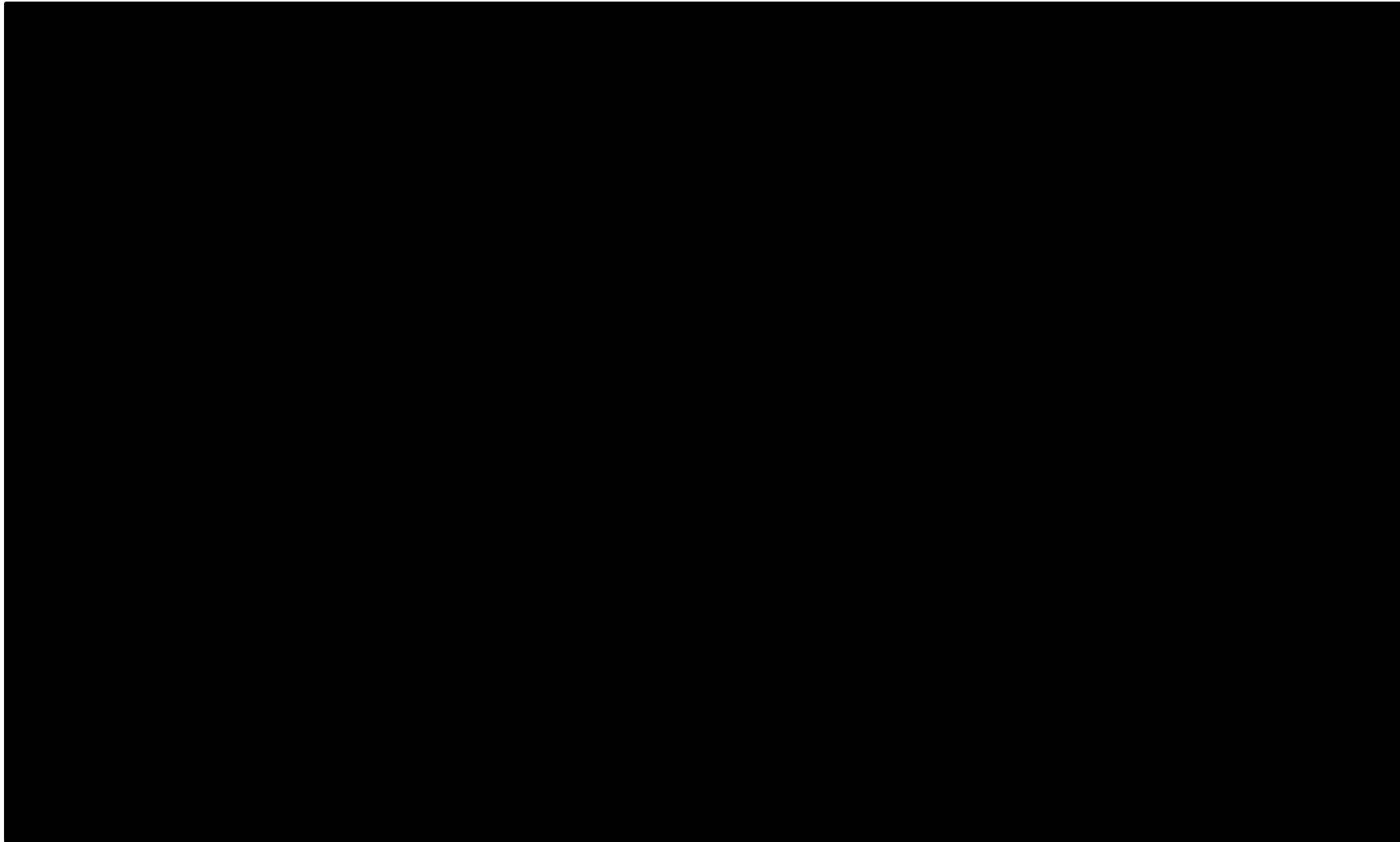
[REDACTED]

[REDACTED]

Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.



Rycina 2. Selekcja badań włączonych do opracowania.







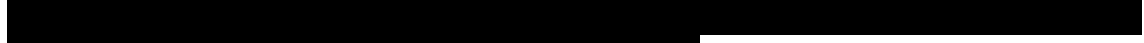

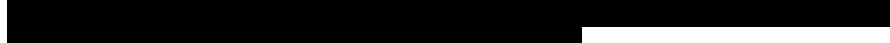






8 SPIS TABEL

Tabela 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	12
.....	17
.....	18
.....	25
.....	25
.....	26
.....	27
.....	29
Tabela 9. Podsumowanie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej.....	29
Tabela 10. Scenariusze analizy wrażliwości.....	32
.....	34
Tabela 12. Podsumowanie dawkowania leków.....	37
Tabela 13. Koszty komparatora.....	37
.....	38
.....	39
Tabela 16. Leczenie I rzutu – koszt wykorzystanych zasobów.....	40
Tabela 17. Leczenie II rzutu – koszt wykorzystanych zasobów.....	40
.....	41
Tabela 19. Koszty procedur diagnostycznych.....	42
Tabela 20. Leczenie I rzutu – koszt procedur diagnostycznych.....	43
.....	44
.....	45
Tabela 23. Koszty refundacji leków założone w analizie.....	46
Tabela 24. Wycena punktowa wizyty ambulatoryjnej.....	46
Tabela 25. Farmakoterapia związana z leczeniem działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia wemurafenibem i jej koszty.....	47
Tabela 26. Procedury medyczne związane z leczeniem działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia wemurafenibem i ich koszty.....	50
Tabela 27. Koszty łączne leczenia związane z działaniami niepożądanymi.....	52
.....	53
.....	53
.....	54
.....	54
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	55
Tabela 33. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	56
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	57
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	58
Tabela 36. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	59
Tabela 37. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	60

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	61
Tabela 39. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	62
Tabela 40. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	63
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	64
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	66
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	67
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	68
Tabela 45. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	69
Tabela 46. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	70
Tabela 47. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	71
Tabela 48. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	72
Tabela 49. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	73
Tabela 50. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	74
Tabela 51. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności.....	75
Tabela 52. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 3 miesięcy).....	76
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 7 miesięcy).....	77
Tabela 54. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 45 lat).....	78
Tabela 55. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 65 lat).....	79
.....	80
.....	81
Tabela 58. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 3 miesięcy).....	82
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 7 miesięcy).....	83
Tabela 60. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 45 lat).....	84
Tabela 61. Wyniki analizy kosztów konsekwencji i kosztów efektywności (dla 65 lat).....	85
.....	86
.....	87
Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	88
Tabela 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	89
Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	90
Tabela 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	91
.....	96
.....	97
.....	99
Tabela 71. Strategia przeszukiwania Embase – 19 kwietnia 2012 r.....	103
Tabela 72. Przeszukiwanie Cochrane Library – 18 kwietnia 2012 r.....	103
Tabela 73. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) –18 kwietnia 2012 r.....	103
Tabela 74. Strategia przeszukiwania Embase – 23 kwietnia 2012 r.....	105
Tabela 75. Przeszukiwanie Cochrane Library – 23 kwietnia 2012 r.....	106
Tabela 76. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) –23 kwietnia 2012 r.....	106

9 SPIS RYCIN

	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	24
	26
	27
	28
Rysunek 14. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).....	88
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).....	89
Rysunek 16. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).....	89
Rysunek 17. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).....	90
Rysunek 18. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).....	90
Rysunek 19. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).....	91
Rysunek 20. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla QALY).....	91
Rysunek 21. Krzywa akceptowalności dla wemurafenibu (dla LYG).....	92

10 PIŚMIENICTWO

[Redacted text block containing 10 references]

The table contains 10 rows of data. Each row consists of a main header cell followed by three sub-headers and three data cells. All text in the table is redacted with black bars.

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