

**Terapia skojarzona dabrafenibem  
i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®)  
w leczeniu nieresekcyjnego  
lub przerzutowego czerniaka  
z mutacją BRAF V600**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa

2015



**Autorzy raportu:**

[REDACTED] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34,  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
[www.novartis.com](http://www.novartis.com)

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska

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



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI.....</b>	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY .....</b>	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1 CEL ANALIZY .....</b>	<b>12</b>
<b>2 METODY.....</b>	<b>13</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	13
2.2 Perspektywa analizy .....	13
2.3 Horyzont czasowy.....	13
2.4 Model.....	13
2.5 Dane wejściowe.....	15
2.5.1 Charakterystyka populacji.....	15
2.5.2 Przeżycie .....	16
2.5.2.1 Przeżycie wolne od progresji.....	17
2.5.2.2 Przeżycie całkowite.....	23
2.5.3 Koszty i zużycie .....	30
2.5.3.1 Koszty leków .....	30
2.5.3.2 Dawkowanie.....	31
2.5.3.3 Współczynnik intensywności dawki.....	31
2.5.3.4 Koszty podania leków.....	32
2.5.3.5 Miesięczny koszt PFS .....	33
2.5.3.6 Koszt II linii.....	33
2.5.3.7 Koszt PPS .....	35
2.5.3.8 Opieka w fazie terminalnej.....	39
2.5.3.9 Działania niepożądane .....	41
2.5.3.9.1 Nadciśnienie.....	43
2.5.3.9.2 Rak kolczystokomórkowy (w tym rogowiak kolczystokomórkowy)	
57	
2.5.3.9.3 Gorączka.....	58
2.5.3.9.4 Wysypka .....	58

2.5.4 Użyteczności.....	59
2.6 Analiza wrażliwości.....	61
2.6.1 Analiza jednokierunkowa.....	61
2.6.2 Analiza probabilistyczna.....	65
2.7 Instrument podziału ryzyka.....	66
2.8 Analiza progowa .....	66
2.9 Dyskontowanie.....	66
2.10 Walidacja .....	66
<b>3 WYNIKI .....</b>	<b>68</b>
3.1 Scenariusz podstawowy .....	68
3.2 Analiza wrażliwości.....	71
3.2.1 10-letni horyzont analizy.....	76
3.2.2 Współczynnik RDI=1.....	77
3.2.3 Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów.....	78
3.2.4 Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów.....	79
3.2.5 Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.....	80
3.2.6 Zmniejszenie kosztu po progresji .....	81
3.2.7 Zwiększenie kosztu po progresji.....	82
3.2.8 Zmniejszenie kosztu II linii.....	83
3.2.9 Zwiększenie kosztu II linii.....	84
3.2.10 Dolny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia tączona.....	85
3.2.11 Górnny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia tączona.....	86
3.2.12 Dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii tączonej.....	87
3.2.13 Górnny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii tączonej.....	88
3.2.14 Przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplana Meiera w okresie badania. 89	
3.2.15 Analiza probabilistyczna.....	90
<b>4 OGRANICZENIA .....</b>	<b>94</b>
<b>5 DYSKUSJA.....</b>	<b>95</b>
5.1 Metody .....	95

---

5.2	Wyniki.....	95
5.3	Wyniki innych analiz.....	96
<b>6</b>	<b>WNIOSKL.....</b>	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>98</b>
7.1	Przegląd analiz ekonomicznych.....	99
7.2	Przegląd użyteczności.....	105
7.3	Projekt programu lekowego dla terapii tączonej.....	110
7.4	Metaanaliza sieciowa .....	114
7.5	Ryzyko zgonu w populacji generalnej.....	118
7.6	Metaanalizy dla działań niepożądanych.....	118
7.7	Ankieta.....	123
7.8	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych.....	124
7.9	Zgodność minimalnymi wymaganiami.....	127
<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>129</b>	
<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>134</b>	
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>136</b>	

## SKRÓTY I AKRONIMY

AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
AICc	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criterion</i> ) z korektą wielkości próby
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BREAK-3	Akronim badania randomizowanego porównującego dabrafenib z dakarbazyną NCT01227889, Hauschild 2012 <sup>1</sup>
BRF113200	Akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną z dabrafenibem NCT01072175, Flaherty 2012 <sup>2</sup> , Flaherty 2014 <sup>3</sup>
BRIM-3	Akronim badania randomizowanego porównującego wemurafenib z dakarbazyną
CA184-24	Akronim badania randomizowanego porównującego ipilimumab+dakarbazyna z dakarbazyną
CADTH	Kanadyjska agencja HTA, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMBI-D	Akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną z dabrafenibem NCT01584648, Long 2014, <sup>4</sup> Long 2015 <sup>5</sup> , Schadendorf 2015 <sup>6</sup>
COMBI-V	Akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną z wemurafenibem NCT01597908, Robert 2015 <sup>7</sup>
CRI	Odpowiednik przedziału ufności w analizie Bayesowskiej (ang. <i>credible interval</i> )
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia EQ-5D
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )

*cost-utility ratio}*

---

METRIC	Akronim badania randomizowanego porównującego trametynib z dakarbazyną
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i> )
pCODR	<i>The Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression free survival</i> )
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i> )
RPSFTM	Metoda korekty efektu cross-over (ang. <i>Rank preserving structural failure time model</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach nowego programu lekowego

### Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę określany w literaturze jako ang. *partitioned survival model*. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji, przeżycie po progresji, zgon. Populację docelową stanowili pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Komparatorami dla terapii skojarzonej były refundowane leki stosowane w populacji docelowej, tj. wemurafenib i dabrafenib. Koszty i efekty zdrowotne szacowano w 5-letnim horyzoncie czasowym z uwagi na niepewność wyników dotyczących przeżycia całkowitego w dalszym horyzoncie. Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjenta i płatnika). Dane do modelu dotyczące skuteczności leków oraz jakości życia pochodząły z badań klinicznych. Dane o zużyciu zasobów uzyskano z ankiet. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia. Przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą zmiany znaczących lub niepewnych parametrów, m.in. zwiększyliśmy horyzont analizy do 10 lat. Wykonano przegląd systematyczny użyteczności i analiz ekonomicznych.

Wyniki oszacowano dla wariantu z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS) zaproponowanym przez wnioskodawcę oraz dla wariantu bez RSS.

### Wyniki

#### Perspektywa NFZ z RSS

Zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na uzyskanie dodatkowego [REDACTED] QALY w porównaniu z wemurafenibem oraz [REDACTED] QALY w porównaniu z dabrafenibem. Wiąże się to z dodatkowym kosztem wynoszącym [REDACTED] odpowiednio w porównaniu z wemurafenibem i dabrafenibem. Większość kosztów całkowitych stanowiły koszty leków. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) wyniosła [REDACTED] w porównaniu z wemurafenibem oraz [REDACTED] w porównaniu z dabrafenibem.

Wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka pozwoliło na zmniejszenie kosztu terapii skojarzonej o ok. [REDACTED]

#### *Perspektywa wspólna z RSS*

Wyniki z perspektywy wspólnej różniły się o <0,01% od wyników z perspektywy NFZ.

#### **Wnioski**

Zastosowanie terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem dodatkowych QALY w porównaniu do dotychczas refundowanych monoterapii wemurafenibem i dabrafenibem. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS pozwala na ograniczenie kosztów i znaczne obniżenie wartości ICUR.

#### **Słowa kluczowe**

Terapia skojarzona, dabrafenib, trametynib, Tafinlar®, Mekinist® czerniak złośliwy, analiza kosztów-użyteczności

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametyuibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach nowego programu lekowego.

Tab. 1  
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

<b>Populacja</b>	Pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600
<b>Interwencja</b>	Dabrafenib + trametyuib
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wemurafenib</li><li>• Dabrafenib</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li><li>• Koszty leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>

## 2 METODY

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami<sup>8</sup> analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

### 2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 5-letnim horyzoncie czasowym z uwagi na niepewność wyników dotyczących przeżycia całkowitego w dalszym horyzoncie.

Większość kosztów terapii występuje w pierwszych 5 latach. Ponadto krótszy horyzont czasowy jest założeniem konserwatywnym biorąc pod uwagę brak naliczania inkrementalnego QALY wynikającego ze zwiększenia przeżycia całkowitego przez terapię skojarzoną w okresie po 5 latach od rozpoczęcia terapii.

W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ zwiększenia horyzontu czasowego do 10 lat na efektywność kosztów terapii skojarzonej.<sup>9</sup>

Horyzont czasowy w modelu jest podzielony na tygodniowe cykle. Z uwagi na krótkie cykle nie zastosowano korekty połowy cyklu.

### 2.4 Model

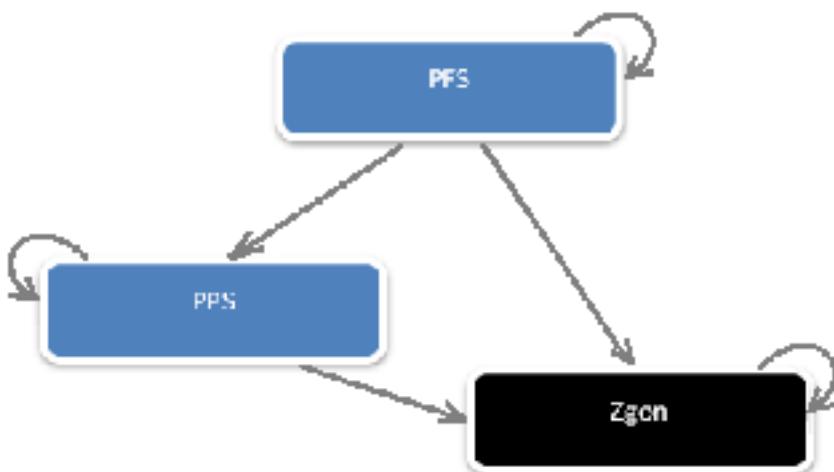
Analizę wykonano za pomocą modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, przekazanego przez wnioskodawcę.

W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia (Ryc. 1):

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS);
- przeżycie po progresji (ang. *post-progression survival*, PPS);
- zgon

<sup>8</sup> Maksymalny horyzont czasowy analizy to 20 lat

Ryc. 1 Struktura modelu.



Zastosowany model jest określany w literaturze jako *partitioned survival model*. Oznacza to, że odsetek pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia jest szacowany na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

W modelu PFS i OS może być określone:

- bezpośrednio z krzywych Kaplana-Meiera z badań klinicznych;
- z krzywych parametrycznych (o rozkładzie wykładniczym, Weibulla, log-logistycznym, log-normalnym lub Gamma) dopasowanych do danych empirycznych;
- poprzez kombinację dwóch powyższych.

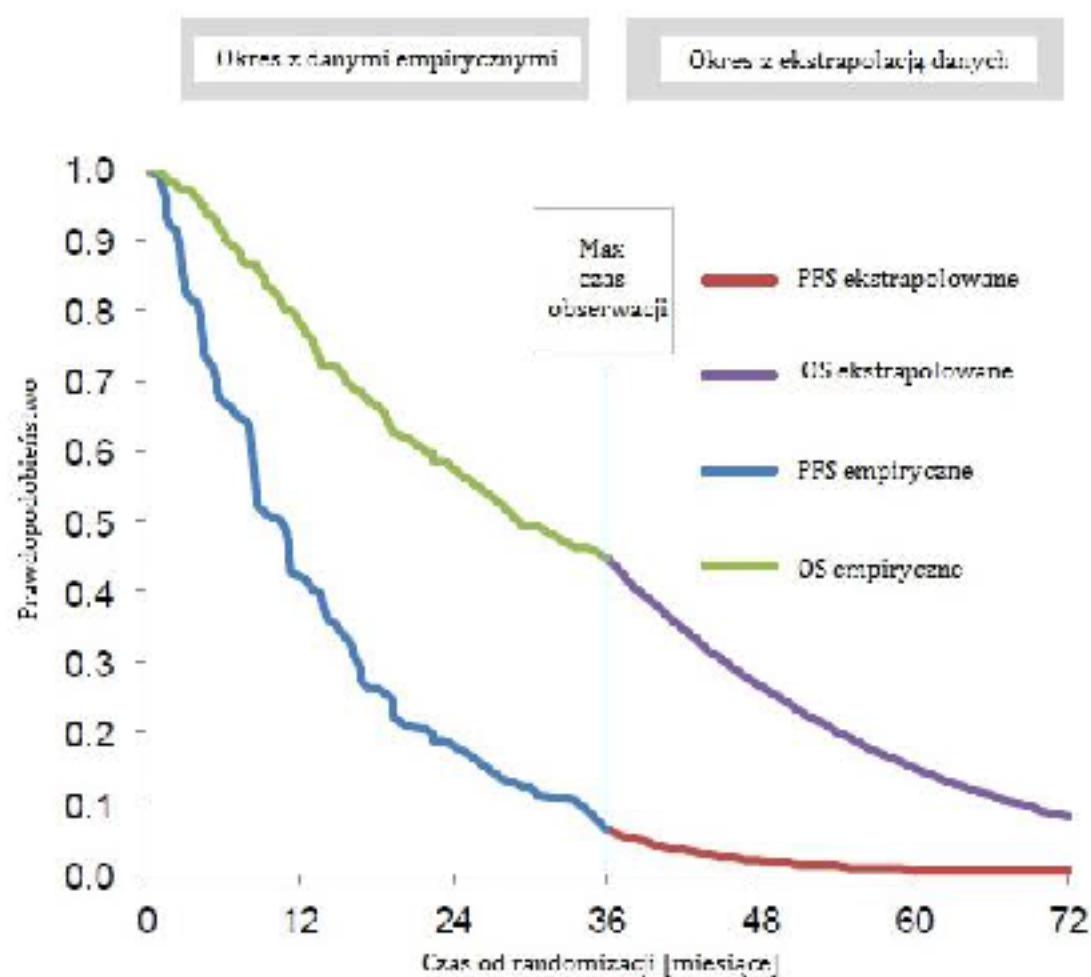
Horyzont czasowy w modelu został podzielony na dwa okresy: okres z danymi bezpośrednio z krzywej Kaplana-Meiera oraz okres z danymi z krzywej parametrycznej.

Korzystanie z ekstrapolowanych krzywych parametrycznych jest nieuniknione w dalszym horyzoncie analizy z uwagi na relatywnie krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych (Ryc. 2). Dodatkowo krzywe mogą być modyfikowane przez użytkownika poprzez wprowadzenie wartości ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) bazując na poniższej formule:

$$S_a[t] = S_b[t]^{\text{HR}-\text{avgB}}, \text{ gdzie } S = \text{przeżycie.}$$

W scenariuszu podstawowym stosowano krzywą ekstrapolowaną w całym okresie modelowania. Z uwagi na niepewność oszacowania OS w scenariuszu analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz, w którym dane w okresie obserwacyjnym pochodzą z krzywej Kaplana-Meiera.

Ryc. 2 Schemat połączenia danych empirycznych i ekstrapolowanych dla PFS i OS w modelu.



Model zaktąda, że wszystkie koszty i efekty zdrowotne szacowane po 10 roku analizy wynikają z przebywania pacjentów w stanie PPS.

## 2.5 Dane wejściowe

### 2.5.1 Charakterystyka populacji

Oszacowanie kosztu leczenia ipilimumabem wymagało podania masy pacjentów. Na potrzeby oszacowania założono, że średnia masa pacjentów będzie wynosiła 80,13 kg. Wartość ta pochodzi z badania dabrafenibu: BREAK-3. W pozostałych badaniach nie raportowano masy pacjentów.

Model wymagał określenia odsetka mężczyzn i wieku kohorty wejściowej. Wartości określono na podstawie badań terapii skojarzonej (Tab. 2).

Tab. 2 Odsetek mężczyzn i wiek w badaniach terapii skojarzonej.

Badanie	Grupa	N	Udział%	Odsetek mężczyzn	Wiek
COMBI-V	Terapia skojarzona	352	29%	59%	55
	Wemurafenib	352	29%	51%	54
COMBI-D	Terapia skojarzona	211	17%	53%	55
	Dabrafenib	212	17%	54%	56,5
BRF113220	Terapia skojarzona	54	4%	63%	58
	Dabrafenib	54	4%	54%	50
Średnia ważona liczebnością grupy				55%	55

### 2.5.2 Przeżycie

Krzywe parametryczne zostały dopasowane do danych indywidualnych pacjentów z badania COMBI-V metodą regresji AFT (ang. *accelerated failure time*) dla terapii skojarzonej i wemurafenibu. Podczas dopasowywania krzywych parametrycznych testowano 5 rozkładów: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gamma. Dokładność dopasowania sprawdzano poprzez ocenę wizualną (zgodność z przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera), metodą statystyczną (m.in. kryterium informacyjne Akaikiego, AIC) oraz poprzez porównanie pola pod krzywą dla krzywej Kaplana-Meiera i krzywej parametrycznej. W analizie wykorzystano krzywe parametryczne w całym horyzoncie analizy, choć model umożliwia wykorzystanie w początkowym okresie danych bezpośrednio z krzywej Kaplana-Meiera. Takie założenie wynikało z chęci uniknięcia arbitralnego wyboru momentu zmiany krzywej Kaplana-Meiera na krzywą parametryczną. Z uwagi na dobre dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych wykorzystanie krzywej parametrycznej nie powoduje utraty informacji z badania klinicznego.

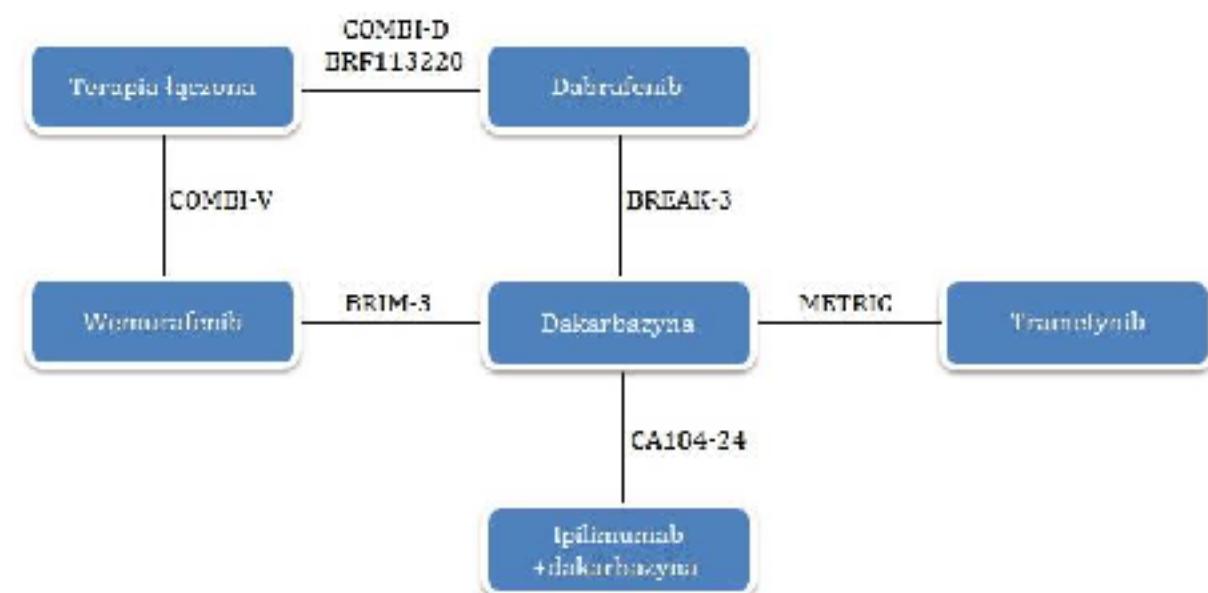
Krzywa dla dabrafenibu została określona poprzez wprowadzenie wartości HR między dabrafenibem a terapią skojarzoną. Wartość HR pochodziła z przeprowadzonej przez autorów modelu metaanalizy sieciowej dla terapii stosowanych w leczeniu populacji docelowej. W metaanalizie uwzględniono następujące interwencje:

- terapię skojarzoną (badania: COMBI-V, COMBI-D, BRF113200),
- wemurafenib (badania: COMBI-V, BRIM-3),
- dabrafenib (badania: COMBI-D, BRF113220, BREAK-3),
- dakarbazynę (badania: BREAK-3, BRIM-3, METRIC, CA184-24),
- trametytynib (badanie METRIC),
- ipilimumab z dakarbazyną (badanie CA184-24).

Szczegóły dotyczące metody metaanalizy sieciowej zamieszczone w aneksie 7.4.

Powiązania między interwencjami przedstawiono na Ryc. 3

Ryc. 3 Sieć dla przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.



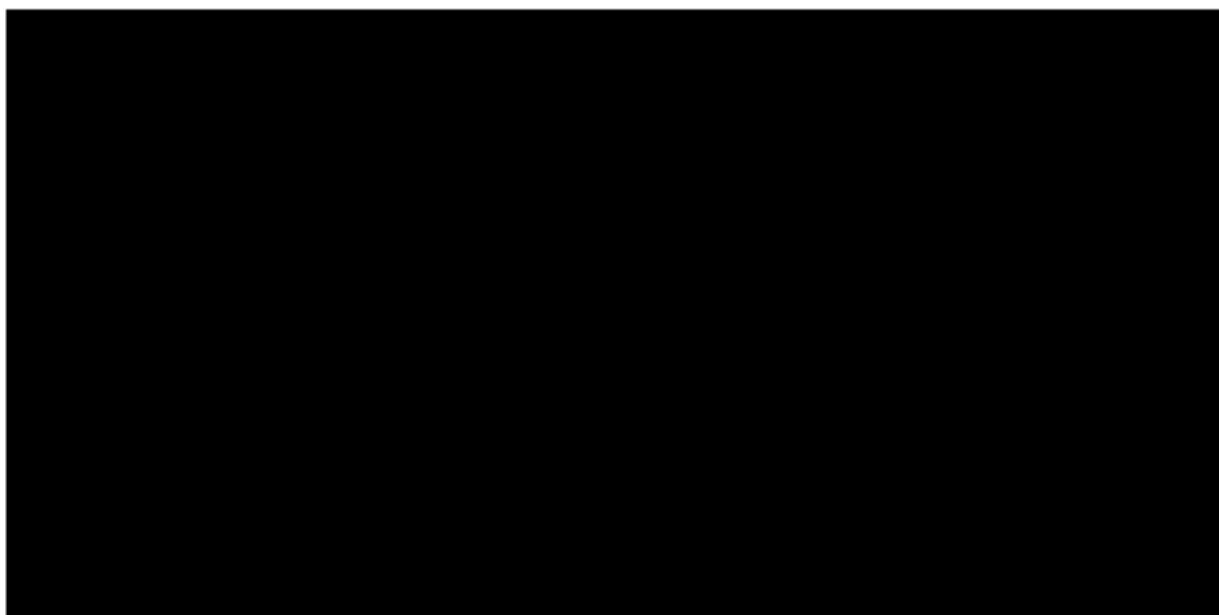
Jako główne źródło danych o przeżyciu pacjentów leczonych terapią skojarzoną wybrano badanie COMBI-V z uwagi, że jest to największe badanie III fazy dla terapii skojarzonej oraz ma dłuższy okres obserwacyjny w porównaniu z badaniem COMBI-D. Ponadto pierwszorzędowym punktem końcowym badania COMBI-V było przeżycie całkowite. Niezależnie dopasowane krzywe dla terapii skojarzonej i wemurafenibu umożliwiają dokładniejsze oszacowanie różnicy pomiędzy porównywanyymi terapiami. Porównanie z dabrafenibem wymagało wprowadzenia wartości HR. Jako referencyjne ramię wybrano terapię skojarzoną a nie monoterapię (wemurafenib), gdyż celem analizy jest ocena efektywności kosztowej terapii skojarzonej.

#### 2.5.2.1 Przeżycie wolne od progresji

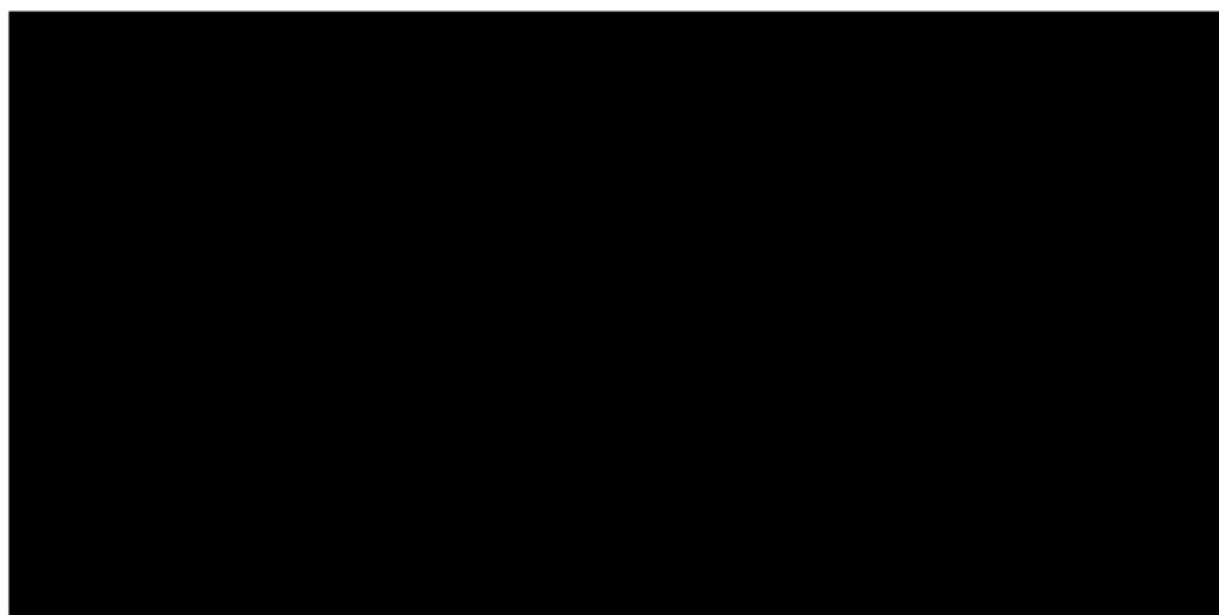
W modelu wykorzystano PFS ocenione przez badaczy. Uznano, że ocena lekarza prowadzącego jest bardziej zbieżna z praktyką kliniczną w porównaniu z oceną niezależnego zespołu ekspertów. Dane z badania COMBI-V, COMBI-D i BRF113220 pochodzą z bazy wnioskodawcy z datą odcięcia odpowiednio z kwietnia 2014, stycznia 2015 i stycznia 2014.

Dopasowane parametryczne razem z krzywą Kaplana-Meiera zamieszczono kolejno na Ryc. 4, Ryc. 5, Ryc. 6 i Ryc. 7. Krzywa dla rozkładu wykładniczego jest najstabilniej dopasowaną krzywą do danych empirycznych.

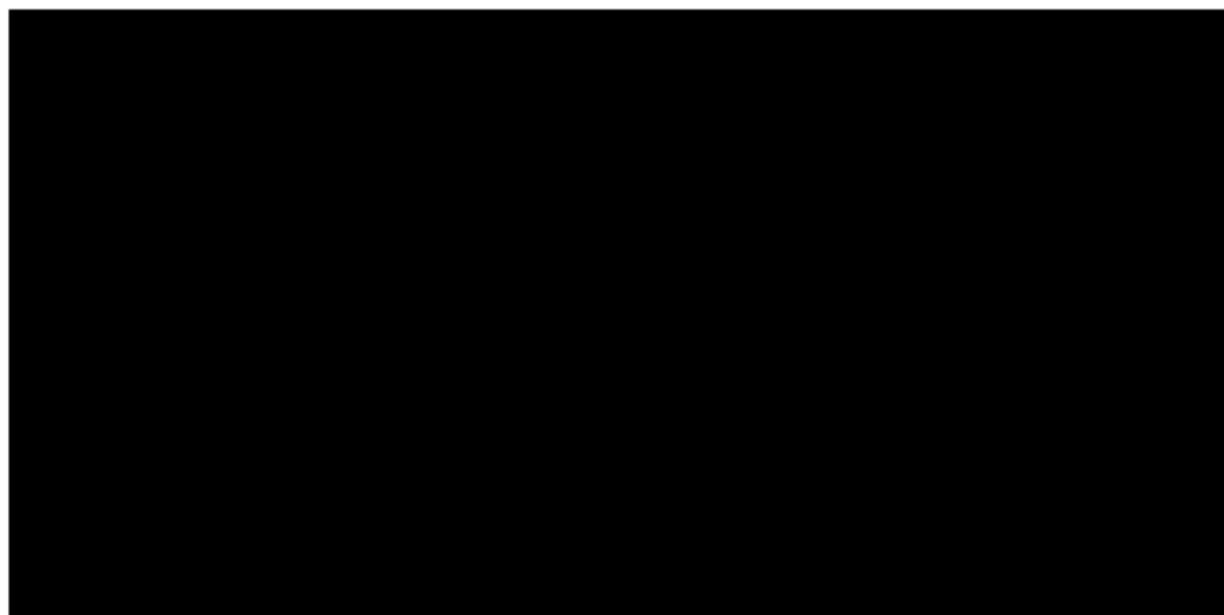
Ryc. 4 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem Weibulla na podstawie wyników badania COMBI-V.



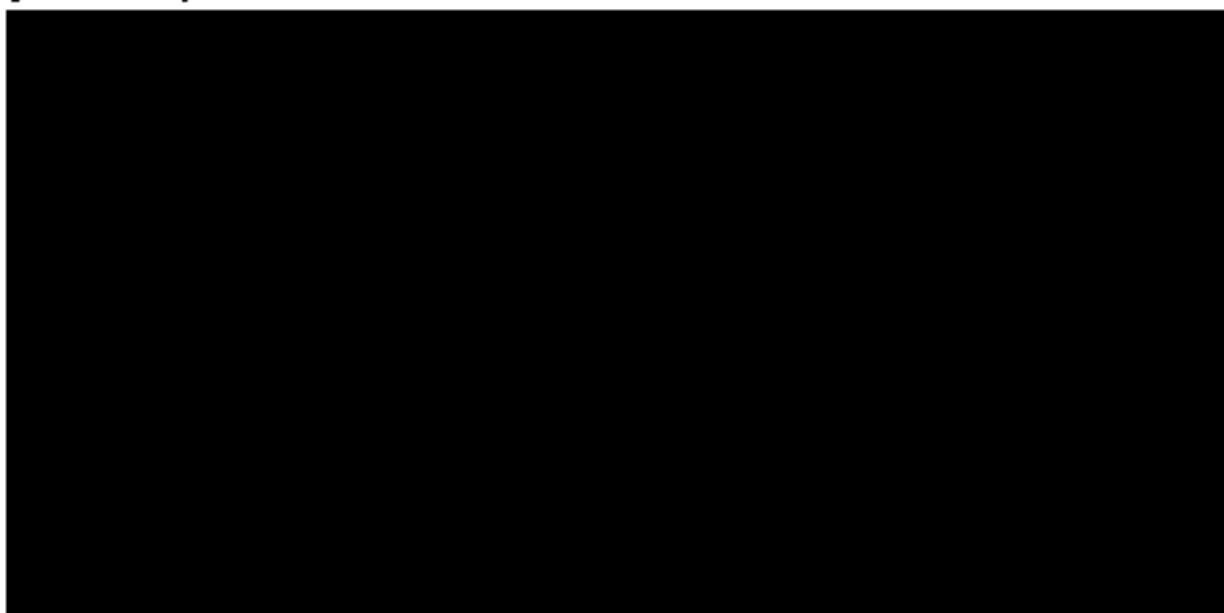
Ryc. 5 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem log-logistycznym na podstawie wyników badania COMBI-V.



Ryc. 6 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem log-normalnym na podstawie wyników badania COMBI-V.

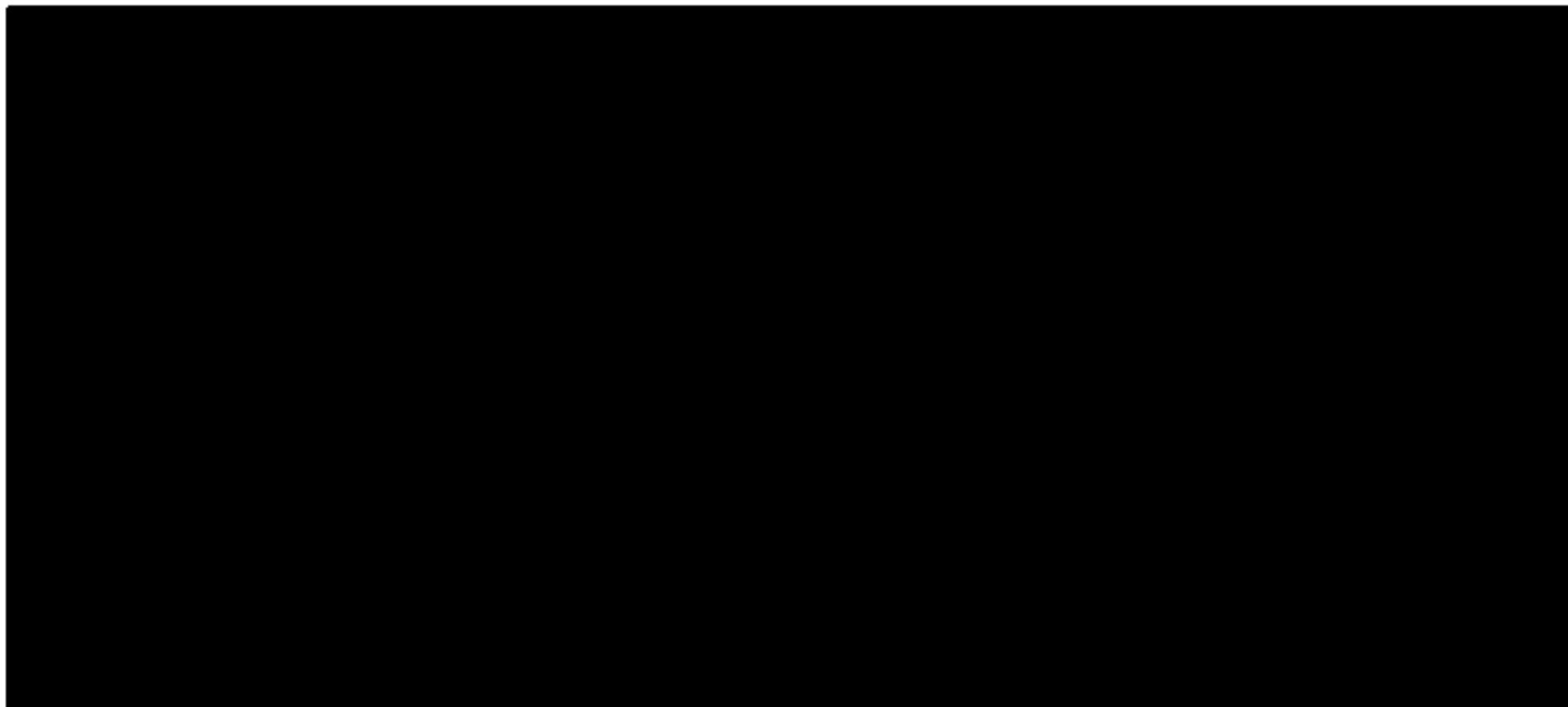


Ryc. 7 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem Gamma na podstawie wyników badania COMBI-V.



Oszacowany estymator skumulowanego hazardu Nelsona-Aalena tylko dla rozkładu Weibulla znacznie odbiega od oszacowanego na podstawie danych empirycznych. Estymator dla pozostałych rozkładów nie różni się znacząco od danych empirycznych szczególnie w końcowym odcinku krzywej empirycznej (Ryc. 8).

Ryc. 8 Estymator skumulowanej funkcji hazardu Nelsona-Aalena dla dopasowanych krzywych dla PFS na podstawie wyników badania COMBI-V.



Oszacowane wartości pola pod krzywą (AUC) dla dopasowanych rozkładów w okresie obserwacyjnym badania COMBI-V oraz do końca horyzontu analizy (5 lat) zamieszczono w Tab. 3. AUC dla wszystkich rozkładów z wyjątkiem Weibulla jest zbliżone do AUC dla danych obserwacyjnych. Najbardziej zbliżone wartości AUC stwierdzono dla rozkładu log-normalnego oraz Gamma.

**Tab. 3 Pole pod krzywą dla dopasowanych krzywych do PFS w badaniu COMBI-V.**

Rozkład	PFS [miesiąc]		
	Terapia skojarzona	Wemurafenib	Różnica
<b>Dokonca okresu obserwacyjnego badania</b>			
Krzywa Kaplana-Meiera	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Horyzont 5-letni</b>			
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy statycznej dopasowania krzywych do danych empirycznych zamieszczono w Tab. 5. Wartości - 2 log likelihood, AIC, AIC z korektą (AICC) i Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (BIC) są najmniejsze dla rozkładu log-normalnego.

Podsumowując wyniki oceny wizualnej przebiegu krzywych, analizy statystycznej oraz porównania AUC najlepiej dopasowaną krzywą do danych PFS jest krzywa o rozkładzie log-normalnym. Tym samym PFS będzie modelowane zgodnie z tym rozkładem. Parametry rozkładu log-normalnego zamieszczono w Tab. 6.

Oszacowane wartości HR dla dabrafenibu w porównaniu z terapią skojarzoną dla PFS zamieszczono w Tab. 4. Przebieg oszacowanych krzywych na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przedstawiono na Ryc. 9.

**Tab. 4 Wyniki metaanalizy sieciowej dla dabrafenibu w porównaniu z terapią skojarzoną dla PFS.**

Parametr	HR	95% CRI	SE
PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 5 Parametry statystyczne do oceny dopasowania krzywych PFS z badania COMBI-V.**

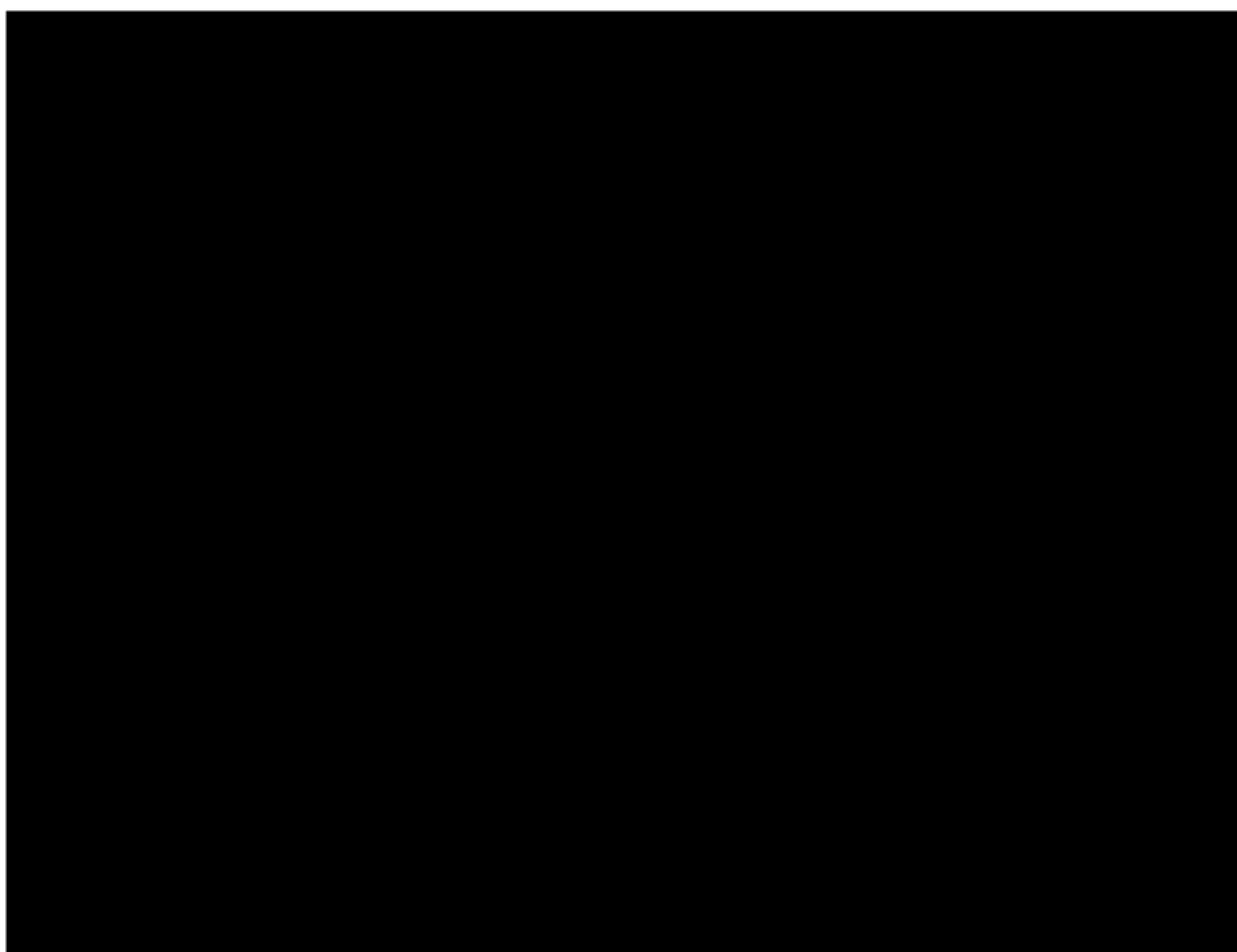
Parametr	Terapia skojarzona					Wemurafenib				
	Wykładniczy	Weibulla	Log-logistyczny	Log-normalny	Gamma	Wykładniczy	Weibulla	Log-logistyczny	Log-normalny	Gamma
-2 log likelihood	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AIC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AICC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BIC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 6 Parametry rozkładu log-normalnego dla PFS.

	Terapia skojarzona	Wemurafenib
<b>Parametr 1 (<math>\mu</math>)</b>		
Wartość oszacowana	[REDACTED]	[REDACTED]
SD	[REDACTED]	[REDACTED]
95%CI	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Parametr 2 (<math>\sigma</math>)</b>		
Wartość oszacowana	[REDACTED]	[REDACTED]
SD	[REDACTED]	[REDACTED]
95%CI	[REDACTED]	[REDACTED]

$$S(t) = 1 - \text{normalCDF}(\ln(t), \mu, \sigma)$$

Ryc. 9 Krzywe PFS oszacowane przez autorów modelu na podstawie wyników badania COMBI-V (terapia skojarzona i wemurafenib) oraz metaanalizy sieciowej (pozostałe leki).



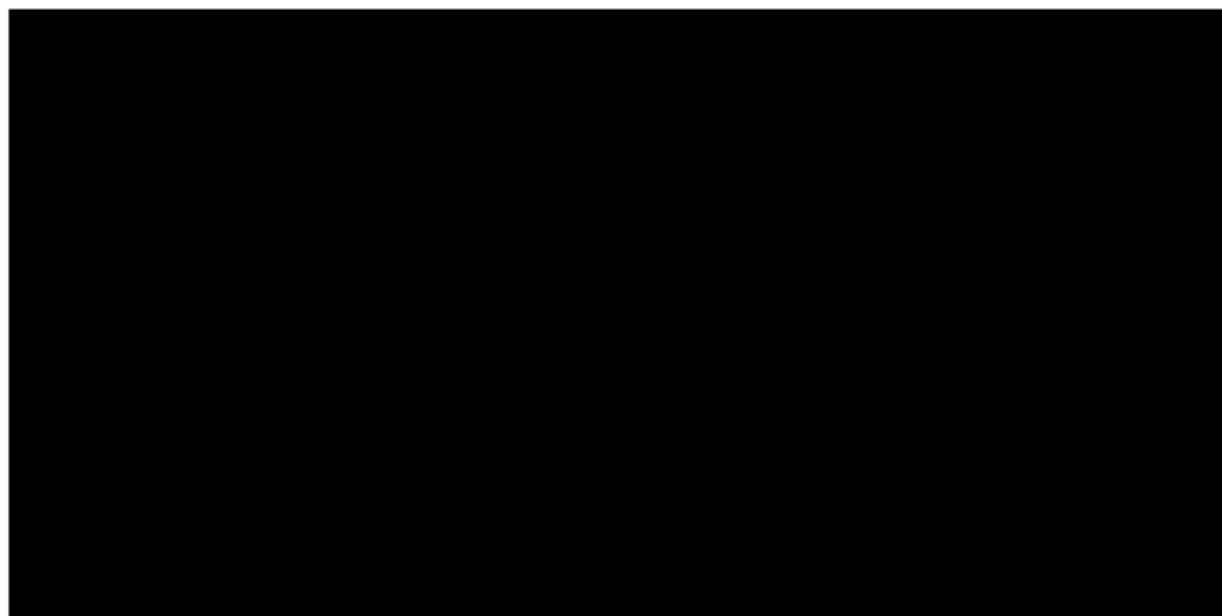
#### 2.5.2.2 Przeżycie całkowite

Dane z badania COMBI-V, COMBI-D i BRF113220 pochodzą z bazy wnioskodawcy z datą odcięcia odpowiednio z kwietnia 2014, stycznia 2015 i marca 2013. Wykorzystano

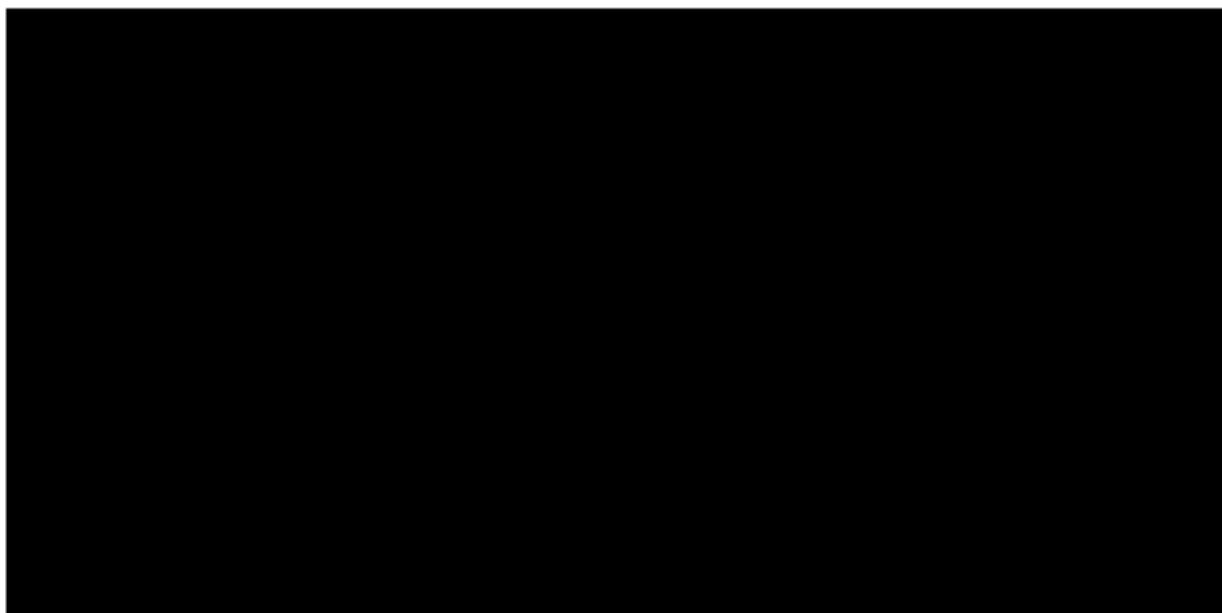
dane z marca 2013 zamiast ze stycznia 2014 z uwagi na brak wyników analizy RPSFTM dla OS z badania BRF113230, która skorygowałaby efekt cross-over występujący w badaniu.

Dopasowane krzywe parametryczne razem z krzywą Kaplana-Meiera zamieszczono kolejno na Ryc. 10, Ryc. 11, Ryc. 12 i Ryc. 13. Nie zamieszczono krzywej dla rozkładu wykładniczego z uwagi na stałe dopasowanie krzywej do danych empirycznych.

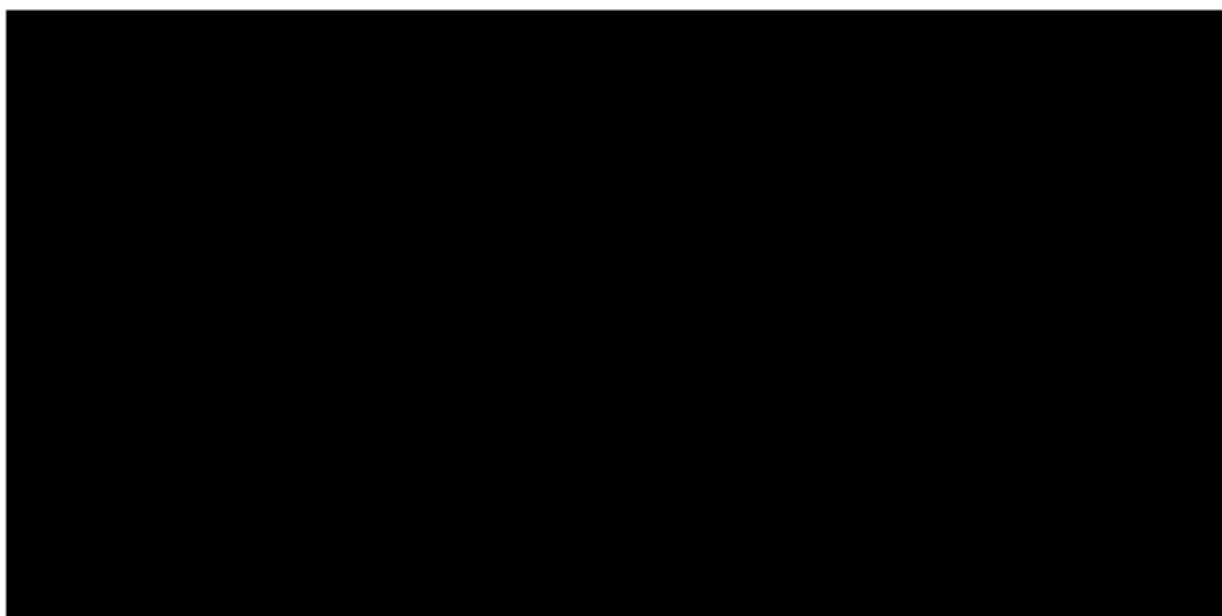
Ryc. 10 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem Weibulla na podstawie wyników badania COMBI-V.



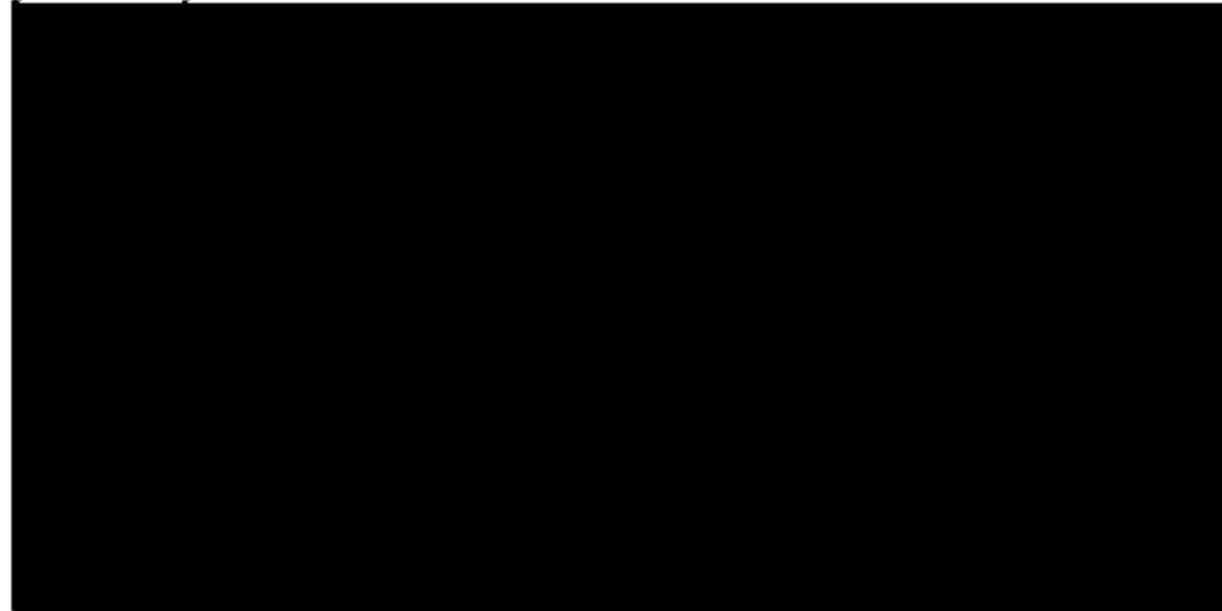
Ryc. 11 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem log.-logistycznym na podstawie wyników badania COMBI-V.



Ryc. 12 Dopyasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem log-normalnym na podstawie wyników badania COMBI-V.

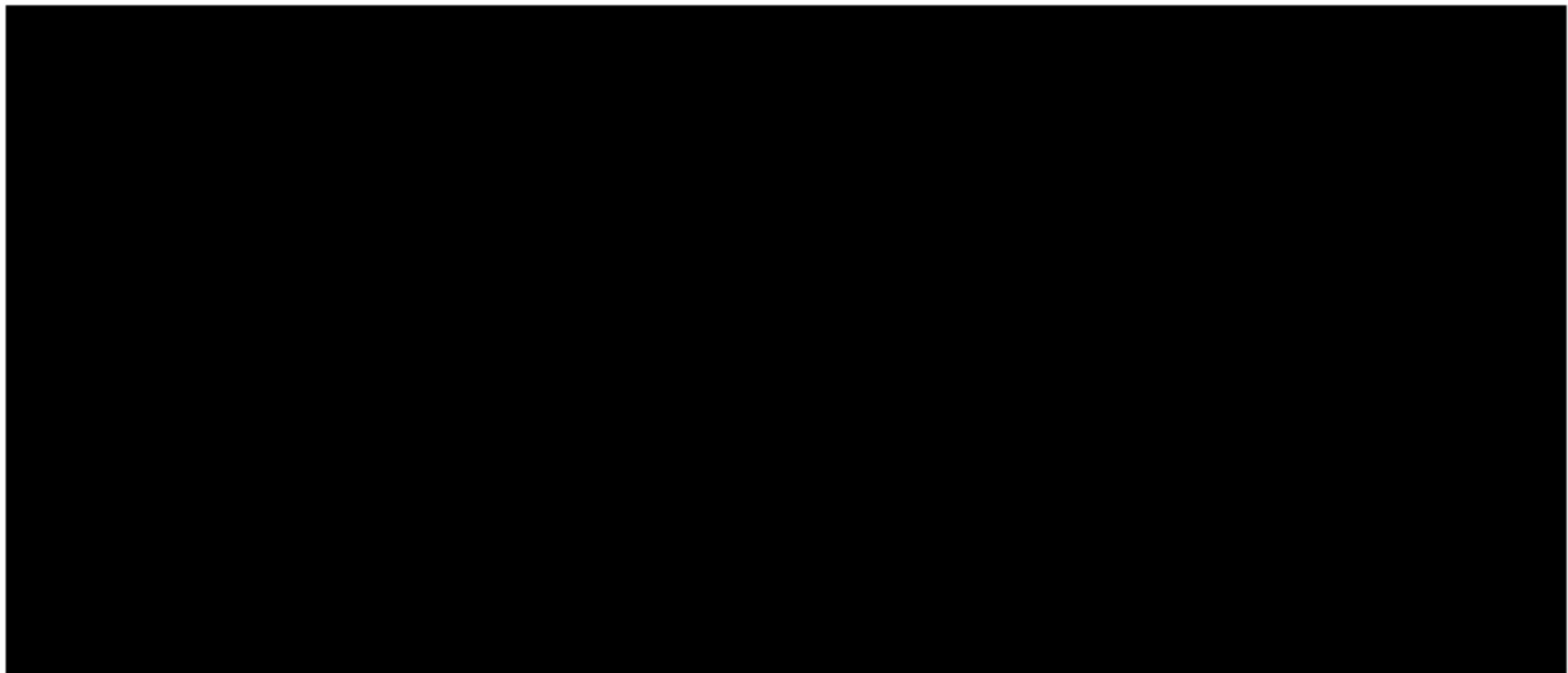


Ryc. 13 Dopyasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem Gamma na podstawie wyników badania COMBI-V.



Oszacowany estymator skumulowanego hazardu Nelsona-Aalena tylko dla rozkładu Weibulla znacznie odbiega od oszacowanego na podstawie danych empirycznych. Różnica między pozostałymi rozkładami jest większa niż oszacowana dla PFS ale nadal mała (Ryc. 14).

Ryc. 14 Estymator skumulowanej funkcji hazardu Nelsona-Aalena dla dopasowanych krzywych dla OS.



Oszacowane wartości pola pod krzywą (AUC) dla dopasowanych rozkładów zamieszczone w Tab. 7. AUC nie było wrażliwe na zmianę rozkładu.

**Tab. 7 Pole pod krzywą dla dopasowanych krzywych do OS w badaniu COMBI-V.**

Rozkład	OS [miesiąc]		
	Terapia skojarzona	Wenurafenib	Różnica
<b>Dokonka okresu obserwacyjnego badania</b>			
Krzywa Kaplana-Meiera	[■]	[■]	[■]
Wykładniczy	[■]	[■]	[■]
Weibulla	[■]	[■]	[■]
Log-logistyczny	[■]	[■]	[■]
Log-normalny	[■]	[■]	[■]
Gamma	[■]	[■]	[■]
<b>Horyzont 5-letni</b>			
Wykładniczy	[■]	[■]	[■]
Weibulla	[■]	[■]	[■]
Log-logistyczny	[■]	[■]	[■]
Log-normalny	[■]	[■]	[■]
Gamma	[■]	[■]	[■]

Wyniki analizy statycznej dopasowania krzywych do danych empirycznych zamieszczone w Tab. 9. Wartości - 2 log likelihood, AIC, AICC i BIC są najmniejsze dla rozkładu log-logistycznego, aczkolwiek różnica AUC jest najmniejsza dla rozkładu log-normalnego.

Podsumowując wyniki oceny wizualnej przebiegu krzywych oraz wyniki porównania AUC wskazują rozkład log-normalny jako najlepiej dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera. Tym samym OS będzie modelowane zgodnie z tym rozkładem. Parametry rozkładu log-normalnego zamieszczone w Tab. 10.

Oszacowane wartości HR dla dabrafenibu w porównaniu z terapią skojarzoną dla OS zamieszczone w Tab. 8. Przebieg oszacowanych krzywych na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przedstawiono na Ryc. 15.

**Tab. 8 Wyniki metaanalizy sieciowej dla dabrafenibu w porównaniu z terapią skojarzoną dla OS.**

Parametr	HR	95% CRI	SE
OS	[■]	[■]	[■]

**Tab. 9 Parametry statystyczne do oceny dopasowania krzywych OS z badania COMBI-V.**

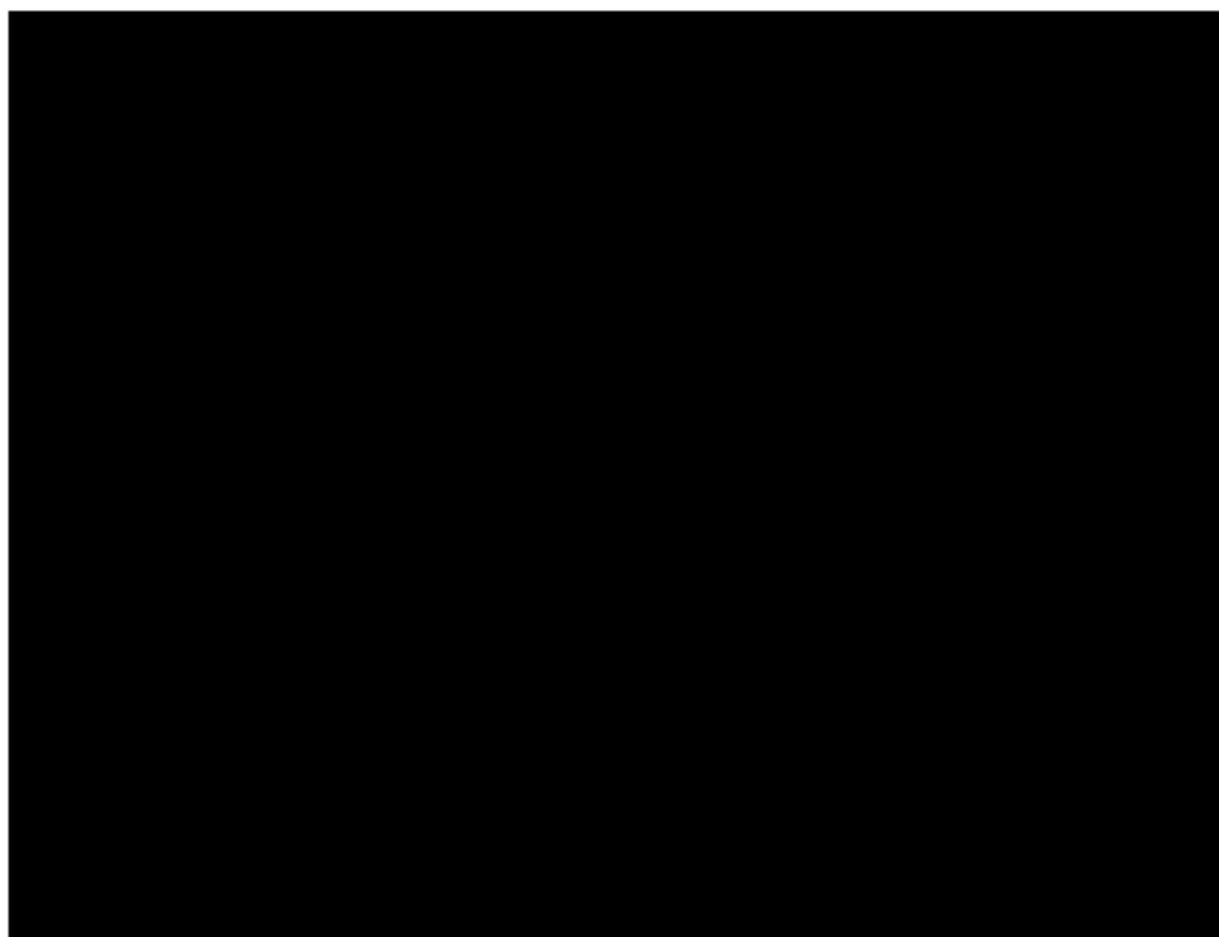
Parametr	Terapia skojarzona					Wemurafenib				
	Wykładniczy	Weibulla	Log-logistyczny	Log-normalny	Gamma	Wykładniczy	Weibulla	Log-logistyczny	Log-normalny	Gamma
-2 log likelihood	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AIC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AICC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BIC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 10 Parametry rozkładu log-normalnego dla OS.

	Terapia skojarzona	Wemurafenib
Parametr 1 ( $\mu$ )		
Wartość oszacowana	[REDACTED]	[REDACTED]
SD	[REDACTED]	[REDACTED]
95%CI	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr 2 ( $\sigma$ )		
Wartość oszacowana	[REDACTED]	[REDACTED]
SD	[REDACTED]	[REDACTED]
95%CI	[REDACTED]	[REDACTED]

$$S(t) = 1 - \text{normalCDF}(\ln(t), \mu, \sigma)$$

Ryc. 15 Krzywe OS oszacowane przez autorów modelu na podstawie wyników badania COMBI-V (terapia skojarzona i wemurafenib) oraz metaanalizy sieciowej (pozostałe leki).



## 2.5.3 Koszty i zużycie

### 2.5.3.1 Koszty leków

Koszt terapii skojarzonej oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez wnioskodawcę. Koszt terapii skojarzonej oszacowano również w wersji z uwzględnieniem łączonego instrumentu podziału ryzyka dla leku Tafinlar®/Mekinist® stanowiącego propozycję wnioskodawcy.

Koszt dabrafenibu (monoterapia) i wemurafenibu obliczono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 28 października 2015 roku<sup>9</sup>. Do modelu wprowadzono koszt za mg leku (Tab. 12).

Tab. 11 Koszt terapii skojarzonej na podstawie deklaracji wnioskodawcy.

Opakowanie	Cena zbytu netto (CZN) za opakowanie [zł]	CZN za dzień terapii bez RSS [zł]	CZN za dzień po RSS [zł]	% RSS dla kosztu NFZ	Cena hurtowa za dzień terapii bez RSS [zł]	Koszt dla NFZ za dzień terapii po RSS [zł]
<b>Dabrafenib</b>						
Tafinlar 50 mg x 28	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 50 mg x 120	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 75 mg x 28	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 75 mg x 120	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia arytmetyczna dla preparatu Tafinlar®						
<b>Trametytynib</b>						
Mekinist 0,5 mg x 30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mekinist 2 mg x 30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia arytmetyczna dla preparatu Mekinist®						
Średni koszt dawki dziennej terapii skojarzonej						

**Tab. 12 Koszt dawki dabrafenibu (w monoterapii) i wemurafenibu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.<sup>9</sup>**

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt za dawkę dzienną [zł] <sup>*</sup>	Koszt za mg [zł]
<b>Dabrafenib</b>						
Tafinlar	5909991078584	Tabletki 50 mg x 28	5386,44	0	1 154,24	3,847467
Tafinlar	5909991078591	Tabletki 50 mg x 120	23084,71	0	1 154,24	3,847467
Tafinlar	5909991078607	Tabletki 75 mg x 28	8079,65	0	1 154,24	3,847467
Tafinlar	5909991078645	Tabletki 75 mg x 120	34627,07	0	1 154,24	3,847467
<b>Średnia arytmetyczna</b>					<b>1 154,24</b>	<b>3,847467</b>
<b>Wemurafenib</b>						
Zelboraf	5909990935581	Tabletki 240 mg x 56	9412,20	0	<b>1 344,60</b>	<b>0,700313</b>

### 2.5.3.2 Dawkowanie

Dawkowanie leków w modelu jest zgodne z opisany w programach lekowych (Tab. 13).

**Tab. 13 Dawkowanie porównywanych interwencji.**

Interwencja	Sposób podania	Dawki
Terapia skojarzona	Dousznie	Dabrafenib: 300 mg/dzień Trametynib: 2 mg/dzień
Wemurafenib	Dousznie	1920 mg/dzień
Dabrafenib	Dousznie	300 mg/dzień

### 2.5.3.3 Współczynnik intensywności dawki

W modelu dawka leków jest korygowana o współczynnik względnej intensywności dawki - RDI (ang. *relative dose intensity*). Współczynnik ten pozwala na uwzględnienie zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu związanych z występującymi działaniami niepożdanymi. Dane do oszacowania RDI pochodzą z badań skuteczności leków. RDI wyznaczono poprzez iloraz skumulowanej zastosowanej dawki i oszacowanej skumulowanej planowanej dawki.

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametymibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nierespozyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

Skumulowane dawki zostały oszacowane metodą Kaplan-Meier sample average (KMSA). Skumulowana zastosowana dawka to suma z całego horyzontu badania wyników mnożenia prawdopodobieństwa bycia na terapii w danym dniu i średniej dawki stosowanej w tym dniu. Skumulowana planowana dawka została oszacowana w analogiczny sposób z tym, że stosowane dawki były zgodne z projektem badania.

Autorzy modelu oszacowali również współczynnik RDI dla podania leków oszacowany w podobny sposób jak RDI dla dawki leków. Skumulowana zastosowana liczba podań to suma z całego horyzontu badania wyników mnożenia prawdopodobieństwa bycia na terapii w danym dniu i liczby podanych dawek w tym dniu. Skumulowana planowana liczba podań to suma z całego horyzontu badania wyników mnożenia prawdopodobieństwa bycia na terapii w danym dniu i liczby planowanych dawek.

**Tab. 14 Współczynnik względnej intensywności dawki (RDI).**

Terapia	RDI dla dawki leków	RDI dla podania leków	Źródło
Terapia skojarzona: dabrafenib	0,87	0,97	Badanie COMBI-V
Terapia łączona: trametymib	0,92	0,97	Badanie COMBI-V
Wemurafenib	0,80	0,92	Badanie COMBI-V
Dabrafenib	0,88	0,95	COMBI-V i COMBI-D: RDI dla terapii skojarzonej w badaniu COMBI-V razem oraz między dabrafenibem a terapią w badaniu COMBI-D

#### **2.5.3.4 Koszty podania leków**

Za koszt podania leków przyjęto koszt porady związanej z wydaniem leku raz na miesiąc (1 miesiąc = 30 dni).

**Tab. 15 Koszt podania leków.**

Terapia	Koszt podania leków/dzień [zł]*
Terapia skojarzona	3,47
Wemurafenib	3,47
Dabrafenib	3,47

\* koszt porady ambulatoryjnej w programie (Tab. 16)/30 dni

**Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.<sup>10</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.5.3.5 Miesięczny koszt PFS

Za miesięczny koszt stanu PFS przyjęto koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Zapisy programu dla dabrafenibu i proponowanego programu dla terapii skojarzonej odnośnie diagnostyki i monitorowania są zbliżone. Dla terapii skojarzonej przyjęto wartość z zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/2015/DGL dla dabrafenibu.<sup>10</sup>

Tab. 17 Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.<sup>10</sup>

Terapia	Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt roczny [zł]*	Koszt miesięczny [zł]
Wemurafenib	5.08.08.00000055	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry (program lekowy dla wemurafenibu)	101,44	5274,88	439,57
Dabrafenib	5.08.08.00000080	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)**	116,60	6063,20	505,27
Terapia skojarzona	Jak dla dabrafenibu			6063,20	505,27

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.5.3.6 Koszt II linii

W przypadku wystąpienia progresji pacjenci zgodnie z opiniemi ekspertów mogą rozpoczęć leczenie II linią terapii:

- ipilimumabem ([REDACTED]; wyniki ankiety zamieszczono w aneksie 7.8);<sup>11</sup>
- lub dakarbazyną ([REDACTED]).<sup>12</sup>

Oszacowano koszt stosowania II linii, który uwzględnia:

- koszt leków;
- koszt podania leku;
- koszt diagnostyki i monitorowania.

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytrom (Tafinlar® i Makinst®) w leczeniu nieresykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

Tab. 1B Koszt II linii.

	Terapia ipilimumabem	Terapia dakarbazyną
Koszt substancji czynnej	372 421,90*	1 181,85†
Koszt podania	1 872,00†	1 404,00§
Koszt diagnostyki i monitorowania	1 406,08	702,00**
Suma	375 699,98	3 287,85
Odsetek pacjentów stosujących terapię na podstawie opinii ekspertów <sup>11,12</sup>	■	■
Koszt II linii leczenia po uwzględnieniu odsetka leczonych pacjentów	■	■

\* 4 podania w dawce 3 mg/kg masy ciała, masa ciała 80,13 kg (na podstawie danych z badania BREAK-3); † 4 podania realizowane w ramach hospitalizacji jednodniowej; ‡ 1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie, powierzchnia ciała 1,93 (na podstawie danych z badania BREAK-3), czas leczenia 2,7 miesiąca mediana PFS z badania BREAK-3 (1 miesiąc =30 dni); § w ramach hospitalizacji jednodniowej czas leczenia 2,7 miesiąca; \*\*\* okresowa ocena chemicoterapii raz na miesiąc

Tab. 19 Koszt jednostkowy i jilimumabu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>9</sup> i danych Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie zrefundowanych opakowań.<sup>12</sup>

\* udzia³ w okresie od sierpnia 2014 do lipca 2015 roku

Tab. 2.0 Koszt jednostkowy daka karbazyny na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.<sup>9</sup>

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania [mg]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt za mg [zł]
Dacarbazin Teva	5909990466924	1000	158,76	0	0,15876
Dacarbazin Teva	5909990467020	2000	317,52	0	0,15876
Detimedac 100 mg	5909991029500	1000	158,76	0	0,15876
Detimedac 1000 mg	5909991029807	1000	158,76	0	0,15876
Detimedac 200 mg	5909991029609	2000	317,52	0	0,15876
Detimedac 500 mg	5909991029708	500	79,38	0	0,15876
Średni koszt					0,15876

**Tab. 2.1 Koszt 1 podania ipilimumabu w ramach hospitalizacji jednodniowej w programie lekowym.<sup>10</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.00000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	468

\* 1 punkt = 52 zł

**Tab. 2.2 Koszt 1 podania dakarbazyny w ramach hospitalizacji jednodniowej do chemioterapii.<sup>14</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.05.00000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n części A	7	364,00

\* 1 punkt = 52 zł

**Tab. 2.3 Koszt diagnostyki w programie lekowym ipilimumabu.<sup>10</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.08.00000066	Diagnostyka w programie Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	27,04	1406,08

\* 1 punkt = 52 zł

**Tab. 2.4 Koszt diagnostyki w ramach chemioterapii.<sup>15</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.05.00000008	Okrasowa ocena skuteczności chemioterapii	5	260

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.5.3.7 Koszt PPS

Miesięczny koszt w stanie po progresji oszacowano uwzględniając średnie zużycie określone na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.<sup>11</sup> Wyniki ankiet zamieszczono w aneksie 7.7. Procedurom przypisano odpowiednie świadczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Tab. 25].

Terapia skojarzona dobrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresyktywnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.

Tab. 2.5 Oszacowanie kosztu stanu po progresji.

Procedura	Przypisane świadczenia na potrzeby oszacowania	Średnia roczna liczba procedur na podstawie wyników ankity	Koszt jednostkowy procedury [zł] (odsyłacz do oszacowania)	Koszt miesięczny [zł]*
Porada ambulatoryjna z wykonaniem badań	Świadczenie W12 (porada z USG) 50%; tomografia komputerowa głowy 50%	■■■	126,82 (Tab. 26 i Tab. 28)	■■■
Porada ambulatoryjna bez zlecenia badań	Świadczenie W11	■■■	35,98 (Tab. 26)	■■■
Porada w poradni medycyny paliatywnej	Porada w poradni medyczno-paliatywnej	■■■	35,00 (Tab. 33)	■■■
Hospitalizacja	Hospitalizacja do teleradioterapii paliatywnej	■■■	156,00 (Tab. 30)	■■■
Teleradioterapia paliatywna	Teleradioterapia paliatywna	■■■	2704,00 (Tab. 30)	■■■
Scyntygrafia kości	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	■■■	411,60 (Tab. 32)	■■■
Średnio koszt miesięczny w stanie po progresji				■■■

\*rok=12 miesięcy

Tab. 2.6 Wycena świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.<sup>16</sup>

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
Porada ambulatoryjna bez zlecenia badań	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	35,98
Porada ambulatoryjna z wykonaniem badań	5.30.00.0000013	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	71,96

\* 1 punkt = 10,28 zł (patrz Tab. 27)

Tab. 2.7 Wycena punktu w poradni onkologicznej na podstawie kontraktów ośrodków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.<sup>17</sup>

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Kujawsko-pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	11
Mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	12,5
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LEZNICTWO SZPITALNE	8,8
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECjalistyczny w Rzeszowie	9,8
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	10
Warmińsko-mazurski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE	9,6
Średnia arytmetyczna		10,28

Tab. 2.8 Koszt tomografii komputerowej.<sup>18</sup>

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
Tomografia komputerowa	5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmacniania kontrastowego	18	152,10
	5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmacnieniem kontrastowym	25	211,25
	Średnia arytmetyczna			181,68

\* 1 punkt = 8,45 zł (patrz Tab. 29)

Tab. 2.9 Wycena punktu dla tomografii komputerowej na podstawie kontraktów ośrodków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.<sup>17</sup>

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Kujawsko-pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	8,80
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO	8,00
Podkarpacki	SZPITAL SPECjalistyczny w Brzozowie PODKARPACKI OŚRODEK ONKOLOGICZNY IM. KS. B. MARKIEWICZA	8,40
Pomorski	AFFIDEA	8,00
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	8,60
Wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	8,90
Średnia arytmetyczna		8,45

Tab. 30 Koszt hospitalizacji i teleradioterapii paliatywnej.<sup>18</sup>

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
Hospitalizacja	5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 rż.	3	156,00
Teleradioterapia paliatywna	5.07.01.0000021	"Teleradioterapia paliatywna"	52	2704,00

\* 1 punkt = 52 zł

Tab. 31 Koszt scyntygrafii kości.<sup>19</sup>

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
Scyntygrafia kości	5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42	411,6

\* 1 punkt = 9,80 zł (patrz Tab. 36)

Tab. 32 Wycena punktu dla badań medycyny nuklearnej na podstawie kontraktów ośrodków z losowo wybranych oddziałów NFZ.<sup>17</sup>

Oddział NFZ	Nazwa świadczenia dawcy	Wycena punktu [zł]
Wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	9,50
Mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	10,00
Podlaski	BIAŁOSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ - CURIE	10,70
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	9,60
Opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	10,00
Warmińsko-mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECjalISTYCZNY W OLSZTYNIE	9,00
Średnia arytmetyczna		9,80

**Tab. 3.3 Wycena porady w poradni medycznej paliatywnej na podstawie kontraktów ośrodków z losowo wybranych oddziałów NFZ.<sup>17</sup>**

Procedura	Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Porada w poradni medycznej paliatywnej	Lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCYNA PALIATYWNA I LECZENIE BÓLU	35,00
	Małopolski	OŚRODEK OPIEKI HOSPICYJNEJ TOWARZYSTWA PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM" IM. ŚW. ŁAZARZA	40,00
	Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	34,00
	Mazowiecki	OŚRODEK HOSPICJUM DOMOWE NZOZ ZGROMADZENIA KSIĘŻY MARIAŃOWÓW	40,00
	Pomorski	HOSPICJUM IM. KS. EUGENIUSZA DUTKIEWICZA SAC	31,00
	Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRAŃCZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	30,00
	Średnia arytmetyczna		35,00

#### **2.5.3.8 Opieka w fazie terminalnej**

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 34) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku.<sup>18</sup> Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej wyceniono na podstawie kontraktów z 7 losowo wybranych ośrodków z różnych województw (Tab. 36).

**Tab. 34 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.<sup>19</sup>**

Świadczenie	Liczba osobodni w 2012	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2012 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	31183	627	49,73	61,77	2123,63
Opieka stacjonarna	8902	388	22,94	38,23	4964,90
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					3209,75

\* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia (Tab. 35)

**Tab. 35 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.<sup>20</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	216,43
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	42,70

\* na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz Tab. 36)

Tab. 36

Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.<sup>21</sup>

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zt]
<b>Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.21.80.027.04)</b>		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej - Riad el Zein	46,25
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	40,00
lubuski	Hospicjum św. Kamila	38,00
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	42,00
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	48,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	37,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>42,70</b>
<b>Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.41.80.021.04)</b>		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej - Riad el Zein	200,00
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	225,00
lubuski	Hospicjum św. Kamila	210,00
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	218,00
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	210,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	210,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242,00
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>216,43</b>

### 2.5.3.9 Działania niepożądane

W modelu uwzględniono działania niepożądane ≥3 stopnia, dla których różnica w prawdopodobieństwie wyniosła ≥5% pomiędzy interwencją a grupą kontrolną w jednym z badań uwzględnionych w analizie klinicznej (Tab. 38). Na podstawie danych zgromadzonych w Tab. 38 oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (patrz Tab. 37) poprzez połączenie danych z kilku badań (metaanaliza danych bez grupy kontrolnej wykonana w programie StatsDirect - patrz aneks 7.6).

**Tab. 3.7 Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wyrowadzone do modelu.**

Działanie niepożądane	Terapia skojarzona*	Wemurafenib	Dabrafenib*
Źródło	COMBI-V, COMBI-D, BRF113220	COMBI-V	COMBI-D, BRF113220
N	614	349	264
Nadciśnienie	6,37%	9,17%	2,46%
Rak kolczystokomórkowy (w tym rdzawik kolczystokomórkowy)	2,1%	17,19%	9,3%
Gorączka	5,0%	0,57%	1,7%
Wysypka	0,7%	8,60%	1,0%

\* na podstawie wyników metaanalizy proporcji (patrz 7.6)

**Tab. 3.8 Działania niepożądane ≥3 stopnia zarejestrowane w badaniach klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej spełniające kryterium włączenia.**

	COMBI-V		COMBI-D		BRF113220	
	Terapia skojarzona	Wemurafenib	Terapia skojarzona	Dabrafenib	Terapia skojarzona	Dabrafenib
N	350	349	209	211	55	53
Nadciśnienie	13,71%	9,17%	3,83%	4,74%	1,82%	0,00%
Rak kolczystokomórkowy (w tym rdzawik kolczystokomórkowy)	1,43%	17,19%	1,91%	3,79%	5,45%	16,98%
Gorączka	4,29%	0,57%	5,74%	1,90%	5,45%	0,00%
Wysypka	1,14%	8,60%	0,00%	0,95%	0,00%	0,00%

Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankciecie (patrz aneks 7.8)<sup>11</sup> oraz po uzupełnieniu informacji na spotkaniu z ekspertami.<sup>12</sup> Wyniki oszacowań podsumowano w Tab. 39.

**Tab. 39 Koszty leczenia działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia oszacowany na podstawie zużycia wskazanego przez ekspertów klinicznych.<sup>11,12</sup>**

Działanie niepożądane	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Nadciśnienie	Tab. 40 [redacted] Tab. 26	[redacted]	[redacted]
Rak kolczystokomórkowy (w tym raka kolczystokomórkowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gorączka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wysypka	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 2.5.3.9.1 Nadciśnienie

[redacted] Koszt leków oszacowano biorąc pod uwagę refundowane leki obniżające ciśnienie krwi: diuretyki (grupa limitowa 36.0, 37.0), antagonistów wapnia (grupa limitowa 41.0, 42.0, 43.0), inhibitory ACE (grupa limitowa 44.0), antagonistów receptora angiotensyny (grupa limitowa 45.0), beta-blokery (grupa limitowa 39.0, 40.0 z wyjątkiem karwedilolu i sotalolu refundowanego w innych wskazaniach). Leczenie nadciśnienia rozpoczyna się od monoterapii u pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipotensyjnych, natomiast u chorych wcześniej leczonych leczenie uzupełnia się o kolejną substancję czynną. Tym samym założono, że pacjenci stosują dawkowanie zgodne z DDD określonym przez WHO w przypadku preparatów zawierających jedną substancję czynną, co pozwala na monoterapię lub uzupełnienie wcześniejszej terapii hipotensywnej o kolejny lek. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL preparatu Tafinlar® i Mekinist® wystąpienie nadciśnienia stopnia 3 powoduje konieczność zmniejszenia

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nie遐sykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacj膮 BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

dawki leku do chwili zmniejszenia nasilenia dzia艂ania niepo臓anego a w przypadku nieust臓uj膮cego dzia艂ania niepo臓anego nawet zaprzestanie leczenia. W zapisie zaproponowanego przez zleceniodawcę programu lekowego znalaz艆 si臋 zapis określaj膮cy konieczno艂膮 wyl膮czenia z programu w przypadku utrzymuj膮cej si臋 lub nawracaj膮cej nieakceptowalnej toksyczno艂膮 powyżej 3 stopnia. Czas stosowania leków obniżaj膮cych ci艂nienie krwi, wynikaj膮cy z dzia艂ania niepo臓anego, określono na 7,3 miesiąca (219 dni, miesiąc=30 dni) za median膮 czasu leczenia wemurafenibem. Wybrano median膮 dla wemurafenibu z uwagi, ze dzia艂anie to występuje najcz臓iej u pacjentów leczonych tym lekiem. Tym samym założono, ze leczenie dzia艂ania niepo臓anego odbywa si臋 w ca艂ym okresie przyjmowania leku. Oszacowanie kosztu DDD terapii lekiem hipotensyjnym zamieszczono w [Tab. 40]. W koszt dzia艂ania niepo臓anego włączono koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie W11). Oszacowany koszt dzia艂ania niepo臓anego zamieszczono w Tab. 39.

**Tab. 40 Koszt DDD niezlożonego, refundowanego leku przeciwnadci艂nieniowego.**

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zl]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zl]	Udział	Koszt DDD NFZ [zl]	Koszt DDD wspólna [zl]
<b>Diltiazem</b>						
5909990482917	Dilzem 120 retard	11,23	3,78	0,034%	0,4967	0,7487
5909990483310	Dilzem 180 retard	16,31	3,53	0,013%	0,5680	0,7249
5909990213214	Dilzem Retard	9,63	4,84	0,040%	0,4258	0,8560
5909990112616	Oxycardil 120	11,1	3,65	0,096%	0,4967	0,7400
5909990416318	Oxycardil 180	16,25	3,47	0,024%	0,5680	0,7222
5909990416417	Oxycardil 240	21,93	3,83	0,020%	0,6033	0,7310
5909990121120	Oxycardil 60	10,65	3,2	0,051%	0,4967	0,7100
<b>Acetobutolol</b>						
5909990109920	Sectral 200	11,14	9,07	0,095%	0,1380	0,7427
5909990110018	Sectral 400	20,1	12,77	0,014%	0,2443	0,6700
<b>Amlodypina</b>						
5909990642267	Adipine	14,42	4,33	0,445%	0,1682	0,2403
5909990642311	Adipine	7,78	2,73	0,337%	0,1683	0,2593
5909991067540	Agen 10	27,48	8,24	0,103%	0,1603	0,2290
5909991099022	Agen 10	16,12	6,03	0,759%	0,1682	0,2687
5909991230845	Agen 10	14,09	4,23	0,000%	0,1643	0,2348
5909997232904	Agen 10	14,14	4,24	0,001%	0,1650	0,2357
5909991067533	Agen 5	14,53	4,44	0,093%	0,1682	0,2422
5909991098926	Agen 5	8,23	3,18	0,610%	0,1683	0,2743

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty Świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991231811	Agen 5	7,33	2,28	0,000%	0,1683	0,2443
5909997232928	Agen 5	7,45	2,4	0,001%	0,1683	0,2483
5909991008635	Aldan	6,74	2,02	0,344%	0,1573	0,2247
5909991008734	Aldan	12,16	3,65	0,480%	0,1418	0,2027
5909991067977	Alneta	7,78	2,73	0,008%	0,1683	0,2593
5909991067991	Alneta	14,4	4,32	0,000%	0,1680	0,2400
5909991068035	Alneta	20,87	6,26	0,000%	0,1623	0,2319
5909991068073	Alneta	14,99	4,9	0,006%	0,1682	0,2498
5909991068097	Alneta	27,23	8,17	0,000%	0,1588	0,2269
5909991068141	Alneta	39,61	11,88	0,000%	0,1541	0,2201
5909990752690	Amloxopin	6,93	2,08	0,032%	0,1617	0,2310
5909990752720	Amloxopin	12,94	3,88	0,047%	0,1510	0,2157
5909990954254	Amiodipine Aurobindo	5,95	1,79	0,071%	0,1387	0,1983
5909990955008	Amiodipine Aurobindo	11,24	3,37	0,113%	0,1312	0,1873
5909990800469	Amiodipine Bluefish	5,74	1,72	0,132%	0,1340	0,1913
5909990800551	Amiodipine Bluefish	10,91	3,27	0,197%	0,1273	0,1818
5909991225650	Amiodipinum 123ratio	11,58	3,47	0,000%	0,1352	0,1930
5909990721580	Amiodipinum 123ratio	6,73	2,02	0,103%	0,1570	0,2243
5909990721603	Amiodipinum 123ratio	12,14	3,64	0,150%	0,1417	0,2023
5909990842476	Amloonyl	6,37	1,91	0,114%	0,1487	0,2123
5909990842698	Amloonyl	12,16	3,65	0,139%	0,1418	0,2027
5909990642618	Amlonor	7,55	2,5	0,138%	0,1683	0,2517
5909990642625	Amlonor	14,54	4,45	0,186%	0,1682	0,2423
5909990048977	Amlopin 10 mg	18,39	8,3	1,847%	0,1682	0,3065
5909997213699	Amlopin 10 mg	13,86	4,16	0,038%	0,1617	0,2310
5909997218090	Amlopin 10 mg	13,24	3,97	0,161%	0,1545	0,2207
5909997231501	Amlopin 10 mg	11,81	3,54	0,037%	0,1378	0,1968
5909990048939	Amlopin 5 mg	10,54	5,49	1,559%	0,1683	0,3513
5909991200732	Amlopin 5 mg	7,21	2,16	0,000%	0,1683	0,2403
5909997213675	Amlopin 5 mg	7,78	2,73	0,047%	0,1683	0,2593

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nie遐sykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacj± BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zt]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zt]	Udział	Koszt DDD NFZ [zt]	Koszt DDD wspólna [zt]
5909997218113	Amlopin 5 mg	7,5	2,45	0,105%	0,1683	0,2500
5909990799718	Amlozek	14,47	9,42	1,655%	0,1683	0,4823
5909990799817	Amlozek	20,54	10,45	2,080%	0,1682	0,3423
5909990565993	Apo-Amlo 10	15,56	5,47	0,245%	0,1682	0,2593
5909990565986	Apo-Amlo 5	8,05	3	0,180%	0,1683	0,2683
5909990907311	Cardilopin	5,62	3,09	0,072%	0,1687	0,3747
5909990907410	Cardilopin	7,78	2,73	0,172%	0,1683	0,2593
5909990907519	Cardilopin	14,99	4,9	0,127%	0,1682	0,2498
5909990794430	Finamlox	7,21	2,16	0,034%	0,1683	0,2403
5909990794461	Finamlox	15,44	5,35	0,044%	0,1682	0,2573
5909990993017	Normodipine	7,78	2,73	0,093%	0,1683	0,2593
5909990993116	Normodipine	14,99	4,9	0,164%	0,1682	0,2498
5909990421824	Tenox	23,11	7,97	0,007%	0,1682	0,2568
5909990963010	Tenox	8,23	3,18	0,117%	0,1683	0,2743
5909990963119	Tenox	15,89	5,8	0,163%	0,1682	0,2648
5909990621217	Vilpin	7,9	2,85	0,077%	0,1683	0,2633
5909991042912	Vilpin	14,99	4,9	0,227%	0,1682	0,2498
<b>Atenolol</b>						
5909990370610	Atenolol Sanofi 25	7,19	3,37	0,204%	0,1910	0,3595
5909990011414	Atenolol Sanofi 50	7,19	3,37	0,141%	0,1910	0,3595
<b>Benzepril</b>						
5909990118816	Lotensin	17,45	17,14	0,012%	0,0166	0,9348
5909990118915	Lotensin	23,65	20,6	0,075%	0,0817	0,6335
5909990119011	Lotensin	33,04	26,95	0,061%	0,0816	0,4425
<b>Bisoprolol</b>						
5909991197049	Bicardef 10 mg	19,57	6,4	0,001%	0,2195	0,3262
5909991197056	Bicardef 10 mg	28,46	9,6	0,000%	0,2096	0,3162
5909991197063	Bicardef 5mg	15,05	4,8	0,001%	0,2278	0,3344
5909991197070	Bicardef 5mg	10,28	3,2	0,002%	0,2360	0,3427
5909990813483	Bisoprolol Actavis	5,39	3,32	0,006%	0,1380	0,3593
5909990813551	Bisoprolol Actavis	10,54	3,21	0,002%	0,2443	0,3513
5909991015114	Bisoratio 10	11,15	3,82	0,175%	0,2443	0,3717

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991015015	Bisoratio 5	6,77	4,7	0,355%	0,1380	0,4513
5909991066512	Corectin 10	10,07	3,2	0,000%	0,2290	0,3357
5909991066529	Corectin 10	19,25	6,4	0,002%	0,2142	0,3208
5909991066413	Corectin 5	5,15	3,2	0,000%	0,1300	0,3433
5909991066420	Corectin 5	10,13	3,2	0,005%	0,2310	0,3377
5909990633852	Coronal10	10,55	3,22	0,126%	0,2443	0,3517
5909990633869	Coronal10	20,09	6,4	0,008%	0,2282	0,3348
5909990633791	Coronal5	6,74	4,67	0,240%	0,1380	0,4493
5909990633807	Coronal5	10,55	3,22	0,021%	0,2443	0,3517
5909991097400	Sobycor	6,74	4,67	0,069%	0,1380	0,4493
5909991097448	Sobycor	13,24	5,91	0,065%	0,2443	0,4413
5909991097523	Sobycor	13,24	5,91	0,017%	0,2443	0,4413
5909991097554	Sobycor	25,47	10,81	0,016%	0,2443	0,4245
Kandesartan						
5909990430017	Atacand	20,9	16,27	0,002%	0,3307	1,4929
5909990430024	Atacand	30,63	21,38	0,029%	0,3304	1,0939
5909990430116	Atacand	23,14	13,89	0,007%	0,3304	0,8264
5909990430123	Atacand	41,79	23,29	0,174%	0,3304	0,7463
5909990739592	Candepres	16,33	7,08	0,029%	0,3304	0,5832
5909990739653	Candepres	31,14	12,64	0,071%	0,3304	0,5561
5909990739707	Candepres	44,94	13,48	0,001%	0,2809	0,4013
5909990937080	Carzap	14,92	5,67	0,023%	0,3304	0,5329
5909990937103	Carzap	28,3	9,8	0,007%	0,3304	0,5054
5909990937172	Carzap	28,59	10,09	0,082%	0,3304	0,5105
5909990937196	Carzap	54,02	17,02	0,021%	0,3304	0,4823
5909990937264	Carzap	54,02	17,02	0,023%	0,3304	0,4823
5909990962839	Kandesar	13,79	4,54	0,002%	0,3304	0,4925
5909990962945	Kandesar	26,03	7,81	0,016%	0,3254	0,4648
5909991020309	Kangen	12,65	3,8	0,001%	0,3161	0,4518
5909991020507	Kangen	23,76	7,13	0,006%	0,2970	0,4243
5909990772162	Karbis	16,29	7,04	0,061%	0,3304	0,5818
5909990772179	Karbis	31,02	12,52	0,035%	0,3304	0,5539
5909990772193	Karbis	31,02	12,52	0,258%	0,3304	0,5539
5909990772209	Karbis	54,02	17,02	0,201%	0,3304	0,4823
5909990772230	Karbis	54,02	17,02	0,055%	0,3304	0,4823

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nie遐sykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacj± BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zt]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zt]	Udział	Koszt DDD NFZ [zt]	Koszt DDD wspólna [zt]
5909990801350	Ranacand	30,45	11,95	0,070%	0,3304	0,5438
5909990801367	Ranacand	17,07	7,82	0,020%	0,3304	0,6096
<b>Kaptopryl</b>						
5909990495238	Captopril PoFarmex	3,49	3,49	0,268%	0,0000	0,2327
5909990495337	Captopril PoFarmex	6,87	4,42	0,037%	0,0817	0,2290
5909990830817	Captopril PoFarmex	2,36	2,36	0,137%	0,0000	0,3147
<b>Cilazapryl</b>						
5909990678648	Cazaprol	8,82	8,82	0,005%	0,0000	0,7350
5909990678655	Cazaprol	14,25	12,18	0,035%	0,0739	0,5089
5909990678679	Cazaprol	23,23	18,66	0,083%	0,0816	0,4148
5909990066636	Gilan	7,13	7,13	0,008%	0,0000	1,1883
5909990066667	Gilan	11,15	11,15	0,020%	0,0000	0,9292
5909990066780	Gilan	16,96	14,51	0,077%	0,0817	0,5653
5909990066803	Gilan	26,79	21,9	0,165%	0,0815	0,4465
<b>Clopidogrel</b>						
5909990141012	Clopidogrel VP	7,8	2,34	0,066%	0,1365	0,1950
<b>Enalapryl</b>						
5909990014934	Enarenal	3,89	3,89	0,050%	0,0000	0,2593
5909990014958	Enarenal	7,23	4,78	0,497%	0,0817	0,2410
5909990015030	Enarenal	6,12	3,67	0,128%	0,0817	0,2040
5909990015054	Enarenal	11,77	6,88	1,706%	0,0815	0,1962
5909990020829	Enarenal	20,12	12,8	1,503%	0,0610	0,1677
5909990020836	Enarenal	11,25	6,4	0,103%	0,0808	0,1875
<b>Eprosartan</b>						
5909990868414	Teveten	35,4	30,77	0,003%	0,3307	2,5286
<b>Felodipina</b>						
5909990344819	Mendil	23,56	18,85	0,019%	0,1682	0,8414
5909990344918	Mendil	30,73	21,31	0,016%	0,1682	0,5488
<b>Furosemid</b>						
5909990223794	Furosemidum PoFarmex	3,61	3,2	1,290%	0,0137	0,1203
5909990135028	Furosemidum Polpharma	3,61	3,2	3,182%	0,0137	0,1203
<b>Imidapryl</b>						

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991069810	Tanabril	16,48	16,48	0,007%	0,0000	1,1771
5909991069919	Tanabril	21,73	19,66	0,034%	0,0739	0,7761
5909991070014	Tanabril	37,41	32,84	0,021%	0,0816	0,6680
Indapamid						
5909990975815	Diuresin SR	8,89	3,89	1,798%	0,2778	0,4939
5909990957125	Indapamide KRKA	7,61	2,61	0,000%	0,2778	0,4228
5909990644933	Indapamide SR	7,32	2,32	0,146%	0,2778	0,4067
5909990799398	Indapamide SR Genoptim	7,25	2,25	0,037%	0,2778	0,4028
5909990586806	Indapamidum 123ratio	7,23	2,23	0,051%	0,2778	0,4017
5909990863013	Indapen	9,08	3,52	0,292%	0,2780	0,4540
5909990665907	Indapen SR	8,45	3,45	0,842%	0,2778	0,4694
5909990223121	Indapres	9,96	2,99	0,117%	0,2323	0,3320
5909990702534	Indipam SR	7,75	2,75	0,040%	0,2778	0,4306
5909991025014	Indix SR	7,77	2,77	0,452%	0,2778	0,4317
5909990012688	Ipres long 1	8,89	3,89	0,397%	0,2778	0,4939
5909990834730	Ivipamid	7,4	2,4	0,026%	0,2778	0,4111
5909990770182	Oepamid	8,85	3,85	0,053%	0,2778	0,4917
5909990424801	Rawel SR	7,65	2,65	0,208%	0,2778	0,4250
5909990424849	Rawel SR	14,29	4,29	0,083%	0,2778	0,3969
5909990734993	Sympamid SR	7,26	2,26	0,279%	0,2778	0,4033
5909990738212	Tertensif SR	13,42	8,42	2,270%	0,2778	0,7456
Bbesartan						
5909990706280	Birmasta	14,11	4,86	0,000%	0,3304	0,5039
5909990706297	Birmasta	26,69	8,19	0,000%	0,3304	0,4766
5909990747054	Bprestan	13,97	9,34	0,001%	0,3307	0,9979
5909990747085	Bprestan	17,92	8,67	0,031%	0,3304	0,6400
5909990747122	Bprestan	34,3	15,8	0,019%	0,3304	0,6125
Lacydypina						
5909990625697	Lacipil	29,7	22,64	0,152%	0,1681	0,7071
5909990650521	Lacipil	14,47	12,12	0,072%	0,1679	1,0336
5909990650620	Lacipil	21,67	16,96	0,745%	0,1682	0,7739
5909991105549	Lacydyna	22,95	15,89	0,002%	0,1681	0,5464
5909991105563	Lacydyna	15,47	10,76	0,005%	0,1682	0,5525

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nie遐sykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacj± BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zt]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zt]	Udział	Koszt DDD NFZ [zt]	Koszt DDD wspólna [zt]
5909991134907	Lapiken	7,69	5,34	0,001%	0,1679	0,5493
5909991134938	Lapiken	15,18	10,47	0,008%	0,1682	0,5421
5909991134969	Lapiken	22,61	15,55	0,002%	0,1681	0,5383
Lizynopryl						
5909991013417	LisiHEXAL 10	12,37	9,92	0,111%	0,0817	0,4123
5909991013516	LisiHEXAL 20	19,94	15,05	0,165%	0,0815	0,3323
5909991013318	LisiHEXAL 5	9,9	9,9	0,014%	0,0000	0,6600
5909990939817	Lisinoratio 10	12,71	10,26	0,207%	0,0817	0,4237
5909997218168	Lisinoratio 10	9,36	6,91	0,000%	0,0817	0,3120
5909990939916	Lisinoratio 20	20,67	15,78	0,279%	0,0815	0,3445
5909997218175	Lisinoratio 20	16,81	11,92	0,000%	0,0815	0,2802
5909990939718	Lisinoratio 5	8,54	8,54	0,042%	0,0000	0,5693
5909990682409	Lisiprol	9,62	9,62	0,044%	0,0000	0,6871
5909990682447	Lisiprol	13,78	11,71	0,216%	0,0739	0,4921
5909990682461	Lisiprol	20,4	15,83	0,271%	0,0816	0,3643
5909991132927	Ranopril	4,69	4,69	0,031%	0,0000	0,3350
5909991133023	Ranopril	17,45	12,88	0,149%	0,0816	0,3116
5909991133122	Ranopril	9,43	7,36	0,105%	0,0739	0,3368
Losartan						
5909990702886	Apo-Lozart	15,49	6,24	0,039%	0,3304	0,5532
5909990674411	Cozaar	17,31	8,06	0,153%	0,3304	0,6182
5909991073428	Cozaar	32,84	14,34	0,024%	0,3304	0,5864
5909991108212	Lakea	18,47	8,56	0,072%	0,3303	0,6157
5909990770601	Loreblok	11,52	3,46	0,025%	0,2879	0,4114
5909990638659	Lorista	27,16	8,66	0,096%	0,3304	0,4850
5909990649112	Lorista	29,75	11,25	0,179%	0,3304	0,5313
5909990649129	Lorista	34,4	10,32	0,330%	0,2867	0,4095
5909990818914	Lorista	14,37	5,12	0,509%	0,3304	0,5132
5909991055110	Losacor	16,48	6,57	0,234%	0,3303	0,5493
5909990639885	Losagen	11,08	3,32	0,033%	0,2771	0,3957
5909990947164	Losargamma	11,52	3,46	0,000%	0,2879	0,4114
5909990760770	Losartan Bluestone	10,84	3,25	0,010%	0,2711	0,3871
5909990956647	Losartan KRKA	14,37	5,12	0,000%	0,3304	0,5132
5909990956654	Losartan KRKA	15,29	5,38	0,001%	0,3303	0,5097

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990862238	Losartanum 123ratio	15,07	5,16	0,003%	0,3303	0,5023
5909990621439	Losartic	18,32	9,07	0,071%	0,3304	0,6543
5909990573905	Lozap 50	19,49	9,58	0,430%	0,3303	0,6497
5909991226671	Lozap 50	11,5	3,45	0,000%	0,2683	0,3833
5909990724345	Presartan	13,45	4,04	0,083%	0,3137	0,4483
5909990724352	Presartan	28,91	9,09	0,007%	0,3303	0,4818
5909990085644	Rasoltan 50	11,08	3,32	0,051%	0,2771	0,3957
5909990045594	Sarve 50 mg	16,05	6,8	0,002%	0,3304	0,5732
5909990766673	Sortabax	11,97	3,59	0,016%	0,2993	0,4275
5909990766680	Sortabax	22,4	6,72	0,006%	0,2800	0,4000
5909990079575	Stadazzar	11,52	3,46	0,002%	0,2879	0,4114
5909990481118	Xartan	25,9	15,99	0,369%	0,3303	0,8633
Metoprolol						
5909990034420	Metocard	5,15	4,84	0,767%	0,0310	0,5150
5909990034529	Metocard	8,7	4,88	0,080%	0,1910	0,4350
5909991073541	Selmet	3,51	3,2	0,005%	0,0310	0,3510
Nebiwolol						
5909990750290	Daneb	12,28	5,65	0,115%	0,2368	0,4386
5909990662401	Ebivol	12,96	6,33	0,364%	0,2368	0,4629
5909990662425	Ebivol	13,98	6,65	0,259%	0,2443	0,4660
5909997226989	Ebivol	13,25	5,92	0,004%	0,2443	0,4417
5909990805495	Ivineb	12,34	5,71	0,003%	0,2368	0,4407
5909990685189	Nebicard	16,55	9,92	0,330%	0,2368	0,5911
5909990685202	Nebicard	23,7	10,01	0,000%	0,2445	0,4232
5909990689774	Nebilenin	17,35	10,72	0,580%	0,2368	0,6196
5909990670185	Nebilet	16,9	10,27	1,231%	0,2368	0,6036
5909990648719	Nebinad	17,1	10,47	0,094%	0,2368	0,6107
5909990673865	Nebispes	17,47	10,84	0,213%	0,2368	0,6239
5907626703597	NebivoLEK	21,55	7,86	0,000%	0,2445	0,3848
5909990653300	NebivoLEK	12,87	6,24	0,290%	0,2368	0,4596
5909990640997	Nebivor	12,45	5,12	0,000%	0,2443	0,4150
5909990641000	Nebivor	38,58	14,15	0,000%	2,4430	3,8580
5909990642809	Nedal	17,58	10,95	0,899%	0,2368	0,6279
Nitrendypina						

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nie遐sykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacj± BRAF V600. Analiza ekonomiczna.

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zt]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zt]	Udział	Koszt DDD NFZ [zt]	Koszt DDD wspólna [zt]
5909990694754	Nitrendypina EGIS	15,54	7,52	0,377%	0,1337	0,2590
5909990694761	Nitrendypina EGIS	8,01	4	0,161%	0,1337	0,2670
5909990694778	Nitrendypina EGIS	5,1	4,69	0,122%	0,0273	0,3400
5909990694785	Nitrendypina EGIS	10,16	6,15	0,251%	0,1337	0,3387
Peryndopryl						
5909990984954	Erbugen	9,15	6,7	0,011%	0,0817	0,3050
5909990569311	Prenessa	13,89	11,44	0,552%	0,0817	0,4630
5909990662494	Prenessa	25,66	20,77	0,239%	0,0815	0,4277
5909990336081	Prestarium 10mg	40,4	34,28	1,498%	0,0816	0,5387
5909990337774	Prestarium 5mg	22,86	19,8	2,580%	0,0816	0,6096
5909990653614	Vidotin	9,59	7,14	0,054%	0,0817	0,3197
5909990653621	Vidotin	17,5	12,61	0,045%	0,0815	0,2917
Propanolol						
5909990112111	Propranolol WZF	3,94	3,94	0,057%	0,0000	1,2608
5909990112210	Propranolol WZF	7,44	3,2	0,133%	0,3392	0,5952
Kwinapryl						
5909990707010	Accupro 10	15,17	14,61	0,101%	0,0280	0,7585
5902023772139	Accupro 20	15,45	12,19	0,000%	0,0815	0,3863
5909990707119	Accupro 20	20,19	16,93	0,360%	0,0815	0,5048
5909991080129	Accupro 40	31,18	25,09	0,118%	0,0816	0,4176
5909990706914	Accupro 5	12,12	12,12	0,014%	0,0000	1,2120
5909990953882	Acurenal	30,93	24,4	0,025%	0,0816	0,3866
5909991125417	Acurenal	9,57	9,57	0,010%	0,0000	0,9570
5909991125516	Acurenal	13,02	12,46	0,069%	0,0280	0,6510
5909991125615	Acurenal	18,72	15,46	0,309%	0,0815	0,4680
5909990014439	Aprilgen 10mg	12,45	11,89	0,002%	0,0280	0,6225
5909990014460	Aprilgen 20mg	15,43	12,17	0,013%	0,0815	0,3858
5909990014507	Aprilgen 40mg	30,36	23,83	0,010%	0,0816	0,3795
5909990014354	Aprilgen 5mg	9,06	9,06	0,001%	0,0000	0,9060
5909991165710	Pulsaren 20	15,64	12,38	0,067%	0,0815	0,3910

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty Świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
<b>Ramipryl</b>						
5909990571468	Ampril 10 mg tabletki	17,85	12,8	0,606%	0,0421	0,1488
5909990571475	Ampril 10 mg tabletki	33,54	25,6	0,060%	0,0331	0,1398
5909990571499	Ampril 5mg tabletki	9,5	6,4	0,310%	0,0517	0,1583
5909990571505	Ampril 5mg tabletki	18,42	12,8	0,034%	0,0468	0,1535
5909990653355	Apo-Rami	5,32	3,25	0,046%	0,0739	0,1900
5909990653362	Apo-Rami	10,37	5,97	0,262%	0,0786	0,1852
5909990653379	Apo-Rami	19,59	11,95	0,382%	0,0682	0,1749
5909990337958	Axtil	5,85	3,4	0,274%	0,0817	0,1950
5909990337972	Axtil	11,37	6,48	1,460%	0,0815	0,1895
5909990337989	Axtil	21,69	12,8	2,790%	0,0741	0,1808
5909990961955	[vijpri]	5,17	3,2	0,001%	0,0704	0,1846
5909990961962	[vijpri]	5,49	3,2	0,002%	0,0763	0,1830
5909990961986	[vijpri]	10,19	5,97	0,012%	0,0754	0,1820
5909990961993	[vijpri]	10,8	6,4	0,003%	0,0733	0,1800
5909990962020	[vijpri]	19,22	11,95	0,031%	0,0649	0,1716
5909990962037	[vijpri]	20,57	12,8	0,004%	0,0648	0,1714
5909990661756	Piramil 10 mg	19,67	11,95	2,252%	0,0689	0,1756
5909990212170	Piramil 2	7,89	5,44	0,257%	0,0817	0,2630
5909990212248	Piramil 5 mg	11,37	6,48	1,479%	0,0815	0,1895
5909990694631	Polpril	11,09	6,52	0,945%	0,0816	0,1980
5909990694655	Polpril	21,37	12,24	1,674%	0,0815	0,1908
5909990924608	Polpril	5,38	3,31	0,503%	0,0739	0,1921
5909990924646	Polpril	10,54	5,97	2,151%	0,0816	0,1882
5909990924653	Polpril	20,04	11,95	3,151%	0,0722	0,1789
5909991093280	Ramicor	4,43	3,2	0,003%	0,0439	0,1582
5909991093303	Ramicor	8,26	5,97	0,017%	0,0409	0,1475
5909991093334	Ramicor	15,31	11,95	0,019%	0,0300	0,1367
5909991070441	Ramipril Billev	10,53	5,97	0,000%	0,0814	0,1880
5909991070540	Ramipril Billev	20,01	11,95	0,000%	0,0720	0,1787
5909991065966	Ramiprilum 123ratio	5,73	3,28	0,002%	0,0817	0,1910
5909991066031	Ramiprilum	10,92	6,4	0,005%	0,0753	0,1820

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nierespozyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
	123ratio					
5909991066079	Ramiprilum 123ratio	15,35	11,95	0,013%	0,0304	0,1371
5909990017461	Ramistad10	15,36	11,95	0,169%	0,0304	0,1371
5909990017447	Ramistad2	4,61	3,2	0,016%	0,0504	0,1646
5909990017454	Ramistad5	8,94	5,97	0,125%	0,0530	0,1596
5909990047987	Ramve 10 mg	20,35	11,95	0,424%	0,0750	0,1817
5909990047949	Ramve 2	5,17	3,2	0,050%	0,0704	0,1846
5909990047963	Ramve 5 mg	10,71	6,14	0,242%	0,0816	0,1913
5909990916016	Tritace 10	21,37	12,24	8,894%	0,0815	0,1908
5909990478217	Tritace 2	12,55	10,48	0,662%	0,0739	0,4482
5909990478316	Tritace 5	14,73	10,16	3,483%	0,0816	0,2630
5909990610525	Vivace 10 mg	20,04	11,95	1,791%	0,0722	0,1789
5909990610532	Vivace 10 mg	21,49	12,8	2,704%	0,0724	0,1791
5909997203416	Vivace 10 mg	17,85	12,8	0,020%	0,0421	0,1488
5909997211992	Vivace 10 mg	18,19	12,8	0,025%	0,0449	0,1516
5909990610433	Vivace 2	5,38	3,31	0,147%	0,0739	0,1921
5909990610440	Vivace 2	5,79	3,34	0,198%	0,0817	0,1930
5909990610488	Vivace 5 mg	10,54	5,97	0,893%	0,0816	0,1882
5909990610495	Vivace 5 mg	11,14	6,4	1,185%	0,0790	0,1857
5909997203300	Vivace 5 mg	9,92	6,4	0,000%	0,0587	0,1653
5909997212296	Vivace 5 mg	9,89	6,4	0,013%	0,0582	0,1648
Telmisartan						
5909990891832	Actelsar	14,32	5,07	0,022%	0,3304	0,5114
5909990891863	Actelsar	27,11	8,61	0,327%	0,3304	0,4841
5901878600147	Micardis	14,32	5,07	0,000%	0,3304	0,5114
5909990440726	Micardis	38,71	29,46	0,024%	0,3304	1,3825
5909990440818	Micardis	26,82	17,57	0,010%	0,3304	0,9579
5909990440825	Micardis	54,36	35,86	0,213%	0,3304	0,9707
5909990936670	Polsart	17,47	8,22	0,126%	0,3304	0,6239
5909990936700	Polsart	33,4	14,9	0,410%	0,3304	0,5964
5909990463428	Prior	47,81	38,56	0,007%	0,3304	1,7075
5909990463510	Prior	37,92	28,67	0,003%	0,3304	1,3543
5909990463527	Prior	52,11	33,61	0,092%	0,3304	0,9305
5909991060220	Telmabax	13,45	4,2	0,000%	0,3304	0,4804

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty Świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909991060268	Telmabax	25,35	7,61	0,000%	0,3168	0,4527
5909990992058	Telmisartan Apotex	14,32	5,07	0,001%	0,3304	0,5114
5909990992065	Telmisartan Apotex	27,17	8,67	0,041%	0,3304	0,4852
5909991036768	Telmisartan ECIS	14,3	5,05	0,073%	0,3304	0,5107
5909991036867	Telmisartan ECIS	27,05	8,55	0,314%	0,3304	0,4830
5909991229801	Telmisartan ECIS	24,9	7,47	0,000%	0,3113	0,4446
5909991018436	Telmisartan Mylan	27,05	8,55	0,007%	0,3304	0,4830
5909990840472	Telmisartan Sandoz	17,41	8,16	0,007%	0,3304	0,6218
5909990840557	Telmisartan Sandoz	33,29	14,79	0,022%	0,3304	0,5945
5909990821792	Telmisartanum 123ratio	25,38	7,61	0,001%	0,3173	0,4532
5909990821839	Telmisartanum 123ratio	13,79	4,54	0,000%	0,3304	0,4925
5909990974863	Telmix	16,62	7,37	0,051%	0,3304	0,5936
5909990974887	Telmix	27,01	8,51	0,001%	0,3304	0,4823
5909990974979	Telmix	31,7	13,2	0,164%	0,3304	0,5661
5909990974993	Telmix	51,44	15,43	0,002%	0,3215	0,4593
5909990902002	Telmizek	17,87	8,62	0,132%	0,3304	0,6382
5909990902095	Telmizek	33,97	15,47	0,474%	0,3304	0,6066
5909990818082	Tezeo	17,41	8,16	0,038%	0,3304	0,6218
5909990818150	Tezeo	33,26	14,76	0,144%	0,3304	0,5939
5909991086626	Tezeo	27,07	8,57	0,011%	0,3304	0,4834
5909991086633	Tezeo	51,57	15,47	0,042%	0,3223	0,4604
5909997077628	Tolura	33,4	14,9	0,047%	0,3304	0,5964
5909997077635	Tolura	39,37	11,81	0,015%	0,3281	0,4687
5909997077697	Tolura	64,23	27,23	0,175%	0,3304	0,5735
5909997077703	Tolura	75,13	22,54	0,063%	0,3130	0,4472
5909997077604	Tolura 40 mg tabletki	18,76	9,51	0,080%	0,3304	0,6700
5909997077673	Tolura 80 mg tabletki	33,4	14,9	0,303%	0,3304	0,5964

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nie遐sykcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacj± BRAF V600. Analiza ekonomiczna.

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zt]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zt]	Udział	Koszt DDD NFZ [zt]	Koszt DDD wspólna [zt]
5909990941841	Zanacodar	16,62	7,37	0,036%	0,3304	0,5936
5909990941926	Zanacodar	29	10,5	0,126%	0,3304	0,5179
	Walsartan					
5909990870561	Apo-Valsart	14,59	5,34	0,015%	0,3304	0,5211
5909990870905	Apo-Valsart	27,73	9,23	0,041%	0,3304	0,4952
5909990773695	Avasart	14,64	5,39	0,064%	0,3304	0,5229
5909990773763	Avasart	27,73	9,23	0,128%	0,3304	0,4952
5909990830961	Axudan	15,49	6,24	0,083%	0,3304	0,5532
5909990830985	Axudan	22,63	6,79	0,000%	0,2829	0,4041
5909990831067	Axudan	30	11,5	0,244%	0,3304	0,5357
5909990831159	Axudan	49,48	14,84	0,043%	0,3093	0,4418
5909991225971	Axudan	22,84	6,85	0,000%	0,2855	0,4079
5909991225988	Axudan	12,18	3,65	0,000%	0,3046	0,4350
5909990751594	Bespres	14,92	5,67	0,134%	0,3304	0,5329
5909990751877	Bespres	28,3	9,8	0,254%	0,3304	0,5054
5909990929115	Diovan	27,82	18,57	0,007%	0,3304	0,9936
5909990929214	Diovan	37,94	19,44	0,071%	0,3304	0,6775
5909990929238	Diovan	19,74	10,49	0,007%	0,3304	0,7050
5909990726776	Nortivan	14,92	5,67	0,028%	0,3304	0,5329
5909990726844	Nortivan	28,3	9,8	0,053%	0,3304	0,5054
5909990681877	Tensart	17,76	8,51	0,069%	0,3304	0,6343
5909990682065	Tensart	26,43	7,93	0,416%	0,3304	0,4720
5909990074969	Valsacor 160	28,3	9,8	0,993%	0,3304	0,5054
5909990818983	Valsacor 160	56,59	16,98	0,219%	0,3301	0,4716
5909990818990	Valsacor 160	79,88	23,96	0,000%	0,3107	0,4438
5909990779147	Valsacor 320	54,02	17,02	0,156%	0,3304	0,4823
5909991216306	Valsacor 320 mg tabletki powlekane	49,48	14,84	0,000%	0,3093	0,4418
5909990074945	Valsacor 80	15,25	6	0,159%	0,3304	0,5446
5909990818853	Valsacor 80	30,46	10,64	0,035%	0,3303	0,5077
5909990818860	Valsacor 80	41,87	12,56	0,000%	0,3257	0,4652
5909990856954	Valsargen	12,65	3,8	0,006%	0,3161	0,4518
5909990857081	Valsargen	23,76	7,13	0,016%	0,2970	0,4243
5909990810635	Valsartan 123ratio	12,6	3,78	0,009%	0,3150	0,4500

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990810697	Valsartan 123ratio	23,65	7,1	0,026%	0,2955	0,4223
5909990986057	Valsartan Aurobindo	23,43	7,03	0,005%	0,2929	0,4184
5909990959952	Valsartan Rambaxy	12,46	3,74	0,002%	0,3114	0,4450
5909990959976	Valsartan Rambaxy	23,06	6,92	0,018%	0,2882	0,4118
5909990693276	Valsotens	23,43	7,03	0,180%	0,2929	0,4184
5909990804542	Valtap	14,92	5,67	0,058%	0,3304	0,5329
5909990804580	Valtap	28,3	9,8	0,138%	0,3304	0,5054
5909991088101	Valtap	22,85	6,86	0,011%	0,2855	0,4080
5909991088118	Valtap	44,72	13,42	0,029%	0,2795	0,3993
5909990681761	Valzek	14,3	5,05	0,249%	0,3304	0,5107
5909990681785	Valzek	27,05	8,55	0,585%	0,3304	0,4830
5909991202286	Valzek	13,79	4,54	0,070%	0,3304	0,4925
5909991202330	Valzek	26,03	7,81	0,019%	0,3254	0,4648
5909990827459	Vanatex	14,92	5,67	0,211%	0,3304	0,5329
5909990827480	Vanatex	28,3	9,8	0,507%	0,3304	0,5054
5909991002794	Walsartan KRKA	14,26	5,01	0,000%	0,3304	0,5093
5909991003081	Walsartan KRKA	26,99	8,49	0,000%	0,3304	0,4820
5909990688531	Zelvartan	20,59	11,34	0,001%	0,3304	0,7354
5909990688722	Zelvartan	31,7	13,2	0,006%	0,3304	0,5661
Werapamil						
5909990045419	Staveran 120	8,17	3,2	0,047%	0,4970	0,8170
5909990045211	Staveran 40	3,21	3,21	0,012%	0,0000	0,9630
5909990045310	Staveran 80	5,88	3,63	0,024%	0,3375	0,8820
Średnia ważona, waga=udział w refundacji leków					0,1441	0,3406

\* udział DDD w refundacji na podstawie danych z okresu od sierpnia 2014 do lipca 2015 (rok); DDD za stroną WHO ([http://www.who.int/atc\\_ddd\\_index/](http://www.who.int/atc_ddd_index/))

#### 2.5.3.9.2 Rak kolczystokomórkowy (w tym rogowiak kolczystokomórkowy)

[REDACTED]						
[REDACTED]						

[REDACTED] Koszt pojedynczego zabiegu

zamieszczono w Tab. 41, natomiast oszacowany koszt działania niepożądanego w Tab. 39.

**Tab. 41 Koszt zabiegów usuwania zmiany.<sup>16</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.31.00.0000090	Z90 Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry	20	205,6

\* 1 punkt = 10,28 zł (patrz Tab. 27)

#### **2.5.3.9.3 Gorączka**

[redakcja] Stosowane są leki przeciwigorączkowe i steroidy. Gorączka 3 lub 4 stopnia wiąże się z występowaniem zwiększenia temperatury ciała >40 stopni Celsjusza.<sup>22</sup> Zgodnie z ChPL preparatu Tafinlar i Mekinist gorączka może wiązać się z silnymi dreszczami, odwodnieniem i hipotensją. Z tego względu wystąpieniu gorączki 3 lub 4 stopnia przypisano koszt hospitalizacji w ramach jednorodnej grupy pacjentów S55 Gorączka niejasnego pochodzenia (Tab. 42). Koszty leków przeciwigorączkowych i steroidów są włączone w koszt hospitalizacji.

**Tab. 42 Koszt hospitalizacji z powodu gorączki na podstawie statystyki JGP z 2014 roku.<sup>23</sup>**

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
S55	Gorączka niejasnego pochodzenia	1 488,74

#### **2.5.3.9.4 Wysypka**

[redakcja] Ze względu na mniejszączęstość występowania ciężkich działań niepożądanych podjęto decyzję o oszacowaniu kosztu działania niepożądanego w oparciu o leczenie miejscowe. Z uwagi na brak informacji o zajętej powierzchni ciała nie jest możliwe oszacowanie dokładnego zużycia leku przyjęto, że wystąpienie działania niepożądanego wiąże się z zakupieniem przez pacjenta 1 preparatu steroidu miejscowego i antybiotyku lokalnego. W pierwszej kolejności szukano preparatu refundowanego. Hydrokortyzon jest refundowanym (w tym u pacjentów z nowotworami), łagodnym steroidem w postaci do lokalnego stosowania (Tab. 43). Wybrano preparat w maści, gdyż jest częściej refundowany w porównaniu do hydrokortyzonu w płynie.<sup>13</sup>

Obecnie na liście refundacyjnej nie ma antybiotyków do stosowania lokalnego.<sup>9</sup> Z tego względu koszt antybiotyku do stosowania lokalnego jest w całości ponoszony

przez pacjenta. Koszt antybiotyku stosowanego miejscowo oszacowano na podstawie cen detalicznych preparatu Tribiotic z 5 aptek internetowych (Tab. 44).

**Tab. 43 Koszt hydrokortyzonu w maści na podstawie obwieszczenia MZ z 26 sierpnia 2015.<sup>9</sup>**

Nazwa i zawartość	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Hydrocortisoneum AFP, krem, 10 mg/g	4,29	2,43	1,86	4,29

**Tab. 44 Koszt antybiotyku w maści na podstawie cen z 5 aptek internetowych w dniu 2015.11.16.**

Apteka*	Opakowanie	Cena detaliczna [zł]
aldeki.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g. w tubie	16,99
waapteka.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g. w tubie	14,75
cefarm24.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g. w tubie	13,58
doz.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g. w tubie	16,25
aptekagemini.pl	Tribiotic, maść antybakteryjna, 14 g. w tubie	13,59
Średnia arytmetyczna		15,03

\* pierwsze 5 wyników dla zapytania „apteka internetowa” w wyszukiwarce google.pl

## 2.5.4 Użyteczności

Użyteczności do modelu poszukiwano w toku przeglądu systematycznego. Szczegółły metodyki przeprowadzonego przeglądu zamieszczono w aneksie 7.2. W wyniku przeglądu zidentyfikowano 3 zestawy użyteczności spełniające kryteria włączenia. Wszystkie odnalezione zestawy zostały wykorzystane w analizach ekonomicznych złożonych do agencji HTA (patrz Tab. 6).

**Tab. 45 Publikacje spełniające kryteria włączenia przeglądu użyteczności.**

Publikacja	Metoda	Populacja	Uwagi
Beusterien 2009 <sup>24</sup>	Metoda loterii	Generalna Wielkiej Brytanii i Australii	Wartości wykorzystane w analizie dla wemurafenibu złożonej do NICE. <sup>25</sup> Wyniki badania Beusterien 2009 zostały wykorzystane z uwagi na brak danych z badania wemurafenibu BRIM-3 pozwalających na określenie użyteczności
Dalea 2015 <sup>26</sup>	EQ-5D	Pacjenci z badania dabrafenibu vs dakarbazyna (BREAK-3)	Opis analizy złożonej przez wnioskodawcę do NICE <sup>25</sup>

Publikacja	Metoda	Populacja	Uwagi
Dane wnioskodawcy <sup>28</sup>	EQ-5D	Pacjenci z badań: COMBI-V, COMBI-D, BREAK-3, METRIC	Takie same wartości uwzględniono w analizie złożonej do CADTH

Do niniejszej analizy wybrano zestaw wnioskodawcy. Wybór wynikał ze zgodności źródła danych dla użyteczności i skuteczności leczenia. Pozwoli to powiązać użyteczność stanów zdrowia bezpośrednio ze stosowaną terapią. Uwzględniono badania:

- oceniające terapię skojarzoną COMBI-V, COMBI-D;
- oceniające dabrafenib BREAK-3;
- oceniające trametynib METRIC.

Nie odnaleziono badań raportujących wyniki EQ-5D dla wemurafenibu (z wyjątkiem badania COMBI-V).

Wartość użyteczności dla stanu wolnego od progresji dla terapii skojarzonej określono na podstawie wyników badania COMBI-V. Na podstawie wyników tego badania określono również wartość użyteczności dla PFS podczas leczenia wemurafenibem. W badaniu COMBI-V użyteczność mierzono na początku badania i kolejno co 8 tygodni do 56 tygodnia badania a następnie co 12 tygodni do wystąpienia progresji. Ocenę wykonano również w momencie stwierdzenia progresji oraz 5 tygodni po progresji. Do określenia użyteczności dla PFS wykorzystano pomiary przed wystąpieniem progresji choroby.

Użyteczność stanu PFS na leczeniu dabrafenibem oszacowano na podstawie wyników badania COMBI-D. Metodyka pomiaru użyteczności w badaniu była podobna jak w badaniu COMBI-V, gdyż pomiarów dokonywano co 8 tygodni do wystąpienia progresji, w momencie stwierdzenia progresji oraz 5 tygodni po progresji. Oszacowana średnią różnicę użyteczności między PFS na terapii skojarzonej (0,827) i dabrafenibie (0,779) w badaniu COMBI-D wynosiła 0,048. Oszacowaną różnicę odniesiono do użyteczności dla PFS na terapii skojarzonej z badania COMBI-V. W konsekwencji wartość dla PFS na dabrafenibie wprowadzona do modelu to 0,793.

Złożono, że użyteczność stanu po progresji nie zależy od stosowanego leczenia. Użyteczność oszacowano na podstawie badań włączonych do metaanalizy sieciowej, dla których posiadano wyniki kwestionariuszy EQ-5D, tj. COMBI-V, COMBI-D, BREAK-3, METRIC. W badaniu BREAK-3 użyteczność zmierzono przed rozpoczęciem badania, w 6., 12. i 15. Tygodniu oraz w momencie stwierdzenia progresji i 30 dni po progresji. W badaniu METRIC pomiary odbyły się przed rozpoczęciem badania, w 6., 12., 21. i 30. Tygodniu a następnie co 12. Tygodni do wystąpienia progresji oraz w momencie progresji i 30 dni po progresji. Oszacowana użyteczność stanu po progresji wynosiła 0,691. Wartość ta była wynikiem metaanalizy wyników 4 badań z użyciem modelu z efektami losowymi. Średnie wartości z poszczególnych badań wynoszą: 0,695 w COMBI-V, 0,700 w COMBI-D, 0,654 w BREAK-3, 0,649 w METRIC.

Wartości wprowadzone do modelu zamieszczono w Tab. 46.

**Tab. 4.6 Użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.**

Stan zdrowia	Wartość	SE	Źródło
PFS na terapii skojarzonej	0,841	0,0047	COMBI-V
PFS na wemurafenibie	0,750	0,0064	COMBI-V
PFS na dabrafenibie	0,793	0,0117	COMBI-V i COMBI-D: użyteczność dla terapii skojarzonej w badaniu COMBI-V minus różnica między terapią skojarzoną a dabrafenibem w badaniu COMBI-D
Poprogresji	0,691	0,0110	COMBI-V, COMBI-D, BREAK-3, METRIC

Do modelu nie wprowadzono wartości zmniejszenia użyteczności wynikającego z działań niepożądanych. Zmniejszenie użyteczności jest uwzględnione w stanie PFS na terapii, gdyż wartości użyteczności były mierzone niezależnie od występowania działań niepożądanych.

## 2.6 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych wykonano analizę wrażliwości.

### 2.6.1 Analiza jednokierunkowa

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy:

- *Horyzont 10 lat*

W scenariuszu podstawowym koszty i efekty zdrowotne porównano dla 5-letniego horyzontu czasowego. Wynikato to z niepewności oszacowania przeżycia całkowitego w dalszym horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono, wpływ zwiększenia horyzontu czasowego na wyniki analizy.

- *Współczynnik RDI=1*

W scenariuszu podstawowym skorygowano zużycie leku i liczbę zrealizowanych podań leku o współczynnik względnej intensywności dawki (RDI). W analizie wrażliwości sprawdzono jak brak korekty zużycia wpływa na wyniki analizy.

Tab. 4.7 Współczynniki RDI w analizie wrażliwości.

Terapia	Scenariusz podstawowy			Analiza wrażliwości	
	RDI dla dawki leków	RDI dla podanialeków	Źródło	RDI dla dawki leków	RDI dla podanialeków
Dabrafenib w terapii skojarzonej	0,87	0,97	Badanie COMBI-V	1	1
Trametytynib w terapii skojarzonej	0,92	-	Badanie COMBI-V	1	-
Wemurafenib	0,80	0,92	Badanie COMBI-V	1	1
Dabrafenib	0,88	0,95	COMBI-V i COMBI-D: RDI dla terapii skojarzonej w badaniu COMBI-V razem iloraz między dabrafenibem a terapią w badaniu COMBI-D	1	1

- *Stopa dyskontowa*

Zgodnie z wytycznymi AOTM: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych, 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

- *Koszt stanu po progresji*

Stwierdzono rozbieżność w ankiecie pomiędzy odpowiedziami ekspertów. Z tego względu sprawdzono jak zidentyfikowane rozbieżności wpływają na wyniki analizy. Skrajne oszacowania uzyskano poprzez wybór najmniejszej i największej wartości wskazanej w ankiecie skierowanej do ekspertów.

**Tab. 4.8 Oszacowany koszt stanu po progresji do analizy wrażliwości.**

Procedura	Średnia roczna liczba procedur na podstawie wyników ankiety			Koszt miesięczny [ zł]*		
	sc. podstawowy	sc. minimalny	sc. maksymalny	sc. podstawowy	sc. minimalny	sc. maksymalny
Porada ambulatoryjna z wykonaniem badań	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Porada ambulatoryjna bez zlecenia badań	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Porada w poradni medycznej paliatywnej	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Hospitalizacja	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Teleradioterapia paliatywna	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Scyntygrafia kości	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Średnio koszt miesięczny w stanie po progresji				[ ]	[ ]	[ ]

\*rok=12 miesięcy; † nie różnicowano z uwagi na sposób finansowania

• *Koszt II linii*

Stwierdzono rozbieżność w ankiecie pomiędzy odpowiedziami ekspertów. Z tego względu sprawdzono jak zidentyfikowane rozbieżności wpływają na wyniki analizy. Skrajne oszacowania uzyskano poprzez wybór najmniejszej i największej wartości wskazanej w ankiecie skierowanej do ekspertów.

Tab. 49 Oszacowany koszt II linii do analizy wrażliwości.

	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Ipilimumab	Dakarbazyna	Ipilimumab	Dakarbazyna	Ipilimumab	Dakarbazyna
Koszt terapii [zł]	375 699,98	3 287,85	375 699,98	3 287,85	375 699,98	3 287,85
Odsetek pacjentów stosujących terapię na podstawie opinii ekspertów <sup>11,12</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt II linii leczenia po uwzględnieniu odsetka leczonych pacjentów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na brak osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V występuje niepewność co do ekstrapolacji OS w modelu. Z tego względu wykonano szereg analiz wrażliwości testujących zmienność tego parametru:

- Zmiana HR dla OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona

Z modelu wyekstrahowano wyniki w oparciu o granice przedziału ufności (Tab. 50).

Tab. 50 Parametry HR dla OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona na potrzeby analizy wrażliwości.

HR – wartość w scenariuszu podstawowym	Dolny 95%CI	Górny 95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Zmiana parametrów krzywej przeżycia całkowitego dla terapii skojarzonej

Granice przedziału oszacowano poprzez oszacowanie AUC metodą bootstrapową (1000 prób) w celu zidentyfikowania 2,5% i 97,5% krzywych. Parametr oszacowano biorąc pod uwagę HR dla OS pomiędzy terapią skojarzoną a dabrafenibem. Oszacowane parametry zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 51 Parametry rozkładu log-normalnego dla OS: analiza wrażliwości.

	Terapia skojarzona – scenariusz podstawowy	Terapia skojarzona – scenariusz analizy wrażliwości	
		Dolna granica 95%CI	Góra granica 95%CI
Parametr 1 ( $\mu$ )			

	Terapia skojarzona – scenariusz podstawowy	Terapia skojarzona – scenariusz analizy wrażliwości	
		Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI
Wartość oszacowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Parametr 2 (<math>\sigma</math>)</b>			
Wartość oszacowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

$$S(t) = 1 - \text{normalCDF}(\ln(t), \mu, \sigma)$$

- Przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplan-Meiera.

Do oszacowania przeżycia całkowitego w tym scenariuszu wykorzystano dane bezpośrednio z krzywej Kaplan-Meiera.

## 2.6.2 Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji. Założenia dotyczące zakresów zmienności parametrów opisano poniżej.

Krzywe parametryczne dla PFS i OS były dopasowywane na podstawie modelu AFT (ang. *accelerated failure time*), który wykorzystano do wygenerowania zestawu 1000 pseudowyników dla bazy indywidualnych pacjentów poprzez losowanie z zastępowaniem. Parametry rozkładów log-normalnych dla PFS i OS były losowane poprzez próby typu *bootstrap*. W celu zapewnienia właściwych korelacji wszystkie parametry dla komparatora były wybierane na podstawie tej samej próby *bootstrap*.

Logarytmy naturalne z HR dla PFS i OS były wspólnie losowane z wielowymiarowego rozkładu normalnego bazując na wartości średniej logarytmu HR oraz macierzy kowariancyjnej dla porównania pośredniego.

Koszty leków, koszty podania nie były testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości. Pozostałe koszty były losowane z rozkładu log-normalnego zakładając błąd standardowy wynoszący 25%.

Wartość RDI nie była testowana w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Wartości użyteczności dla stanu przed progresją vs doskonale zdrowie (1 minus użyteczność dla stanu przed progresją) były losowane zgodnie z rozkładem log-normalnym. Wartość SE pochodziła z wyników badań. Dekrementy użyteczności (takie same dla wszystkich porównywanych leków) były symulowane razem. Tak by wylosowana wartość była taka sama dla każdej interwencji.

Prawdopodobieństwa działań niepożądanych były losowane niezależnie dla każdego zdarzenia i komparatora zgodnie z rozkładem beta zakładając błąd standardowy wynoszący 25%.

## **2.7 Instrument podziału ryzyka**



## **2.8 Analiza progowa**

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów postużono się granicą opłacalności (próg efektywności kosztowej) ustaloną ustawą refundacyjną m.in. art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą 125 955 zł za QALY.<sup>27</sup>

Wykonano następujące założenie: koszt dabrafenibu jest stały, zmiana ceny dotyczy trametynibu. Takie założenie wynika z faktu, że dabrafenib jest obecnie refundowany.

Oszacowano progową cenę zbytu netto opakowań preparatu Mekinist®, dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą (analiza progowa).

## **2.9 Dyskontowanie**

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopy dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stope dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych;
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopy 0%);
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

## **2.10 Walidacja**

### *Walidacja wewnętrzna*

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### *Walidacja konwergencji*

Podjęto próbę walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną złożoną do kanadyjskiej agencji HTA. Opisany model to ten sam, który wykorzystano w niniejszej analizie.

---

Ponadto ten sam typ modelu (*partitioned survival model*) został wykorzystany również w analizach ekonomicznych wemurafenibu<sup>29</sup> ipilimumabu<sup>29</sup> i dabrafenibu<sup>29</sup> złożonych do NICE.

#### ***Walidacja zewnętrzna***

Dane o skuteczności leków pochodząły z badań klinicznych.

Z uwagi na relativnie krótki horyzont czasowy badań, konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia. Z uwagi na brak badań obserwacyjnych o długim horyzoncie nie było możliwości przeprowadzenia walidacji założeń dotyczących ekstrapolacji z danymi empirycznymi.

### 3 WYNIKI

#### 3.1 Scenariusz podstawowy

##### *Analiza bez RSS*

Zastąpienie terapii wemurafenibem lub dabrafenibem terapią skojarzoną prowadzi do zysku zdrowotnego wynoszącego odpowiednio █ QALY i █ QALY. Koszt leków w terapii skojarzonej jest większy █ w porównaniu z wemurafenibem oraz o █ █ w porównaniu z dabrafenibem. Różnice dla pozostałych kategorii kosztów są znacznie mniejsze. Dla terapii skojarzonej większe są koszty podania leku oraz koszty w stanie PFS o █ w porównaniu z wemurafenibem oraz o █ w porównaniu z dabrafenibem. Koszty stanu po progresji są mniejsze █ w porównaniu z wemurafenibem oraz █ porównaniu z dabrafenibem. Koszty leczenia działań niepożądanych są relatywnie niewielkie w porównaniu do pozostałych kategorii kosztowych. ICUR wyniósł 1,7 mln zł za QALY względem wemurafenibu oraz 1,4 mln zł za QALY względem dabrafenibu z perspektywy NFZ. Zmiana perspektywy na wspólną wpływa na zmianę kosztów leczenia działań niepożądanych i ma niewielki wpływ na wartość ICUR (<-0,01% dla porównania z wemurafenibem i <0,01% dla porównania z dabrafenibem). Wyniki zestawiono w Tab. 52 dla perspektywy NFZ i w Tab. 53 dla perspektywy wspólnej. Nie było możliwe oszacowanie ceny progowej dla preparatów Mekinist® w scenariuszu bez RSS, gdyż osiągnięcie progowej wartości ICUR wymaga zmniejszenia również kosztu dabrafenibu. Takie zmniejszenie występuje w scenariuszu z RSS.

Tab. 5.2 Wyniki scenariusza podstawowego bez uwzględnienia RSS: perspektywa NFZ.

	Dabrafenib+ trametinib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty w stanie PFS [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty w stanie po прогресji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepotrzebanych [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 704 068,43	1 445 809,65

Tab. 5.3 Wyniki scenariusza podstawowego bez uwzględnienia RSS: perspektywa wspólna.

	Dabrafenib+ wemurafenib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty w stanie PFS [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty w stanie po прогресji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepotrzebanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 704 061,02	1 445 813,31

**Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytynibem (Taqifinar® i Mekinist®) w leczeniu nieresyktywnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

**Analiza z RSS**

Uwzględnienie RSS prowadzi do zmniejszenia kosztu leku w terapii skojarzonej, co zmniejsza inkrementalny koszt całkowity [ ] dla porównania z wemurafenibem i o [ ] dla porównania z dabrafenibem. Tym samym wartość ICUR zmniejszyła się do poziomu [ ] w porównaniu z wemurafenibem i do [ ] w porównaniu z dabrafenibem z perspektywy NFZ. Zmiana perspektywy na wspólną wpływa na zmianę kosztów leczenia działań niepożądanych i ma niewielki wpływ na wartość ICUR (<0,01% dla porównania z wemurafenibem i <0,01% dla porównania z dabrafenibem). Wyniki dla perspektywy NFZ zamieszczone w Tab. 54, natomiast dla perspektywy wspólnej w Tab. 55. Oszacowane ceny progowe zamieszczone w Tab. 56

**Tab. 54 Wyniki scenariusza podstawowego z uwzględnieniem RSS: perspektywa NFZ.**

	Dabrafenib+trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
QALY	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty leków [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty podania leków [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Inne koszty w stanie PFS [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty w stanie po progresji [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszt działań niepożądanych [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszt całkowity [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
ICUR [zł/QALY]				[ ]	[ ]

**Tab. 55 Wyniki scenariusza podstawowego z uwzględnieniem RSS: perspektywa wspólna.**

	Dabrafenib+trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
QALY	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty leków [zł]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty podania leków	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
[zł]					
Inne koszty w stanie PFS [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty w stanie po progresji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 56 Cena progowa dla trametynibu: scenariusz podstawowy: analiza z RSS

Progowa cena zbytu netto za opakowanie			
Porównanie z wemurafenibem		Porównanie z dabrafenibem	
Mekinist tabletki 0,5 mg x 30	Mekinist tabletki 2 mg x 30	Mekinist tabletki 0,5 mg x 30	Mekinist tabletki 2 mg x 30
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2 Analiza wrażliwości

Wykonano wiele deterministycznych analiz jednokierunkowych, których wpływ na wyniki analizy zestawiono w poniższej tabeli. Przyjęcie w modelu zużycia zgodnie z dawkowaniem z ChPL prowadzi do zwiększenia wartości ICUR w większości scenariuszy. Zmiana kosztu po progresji ma niewielki wpływ na wyniki analizy. Podobnie zmiana kosztu II linii ma niewielki (<6%) wpływ na ICUR. Największy wpływ na wyniki ma zmiana założeń dotyczących przeżycia całkowitego dla terapii skojarzonej. W analizie wrażliwości testowano skrajne scenariusze przedziałów ufności. Co ma wpływ na dużą rozbieżność w porównaniu z oszacowaniem w scenariuszu podstawowym.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości zebrane w Tab 58. Nie było możliwe wyznaczenie ceny progowej trametynibu w scenariuszu bez RSS z uwagi, że osiągnięcie wartości progowej bez obniżenia ceny dabrafenibu było niemożliwe. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Tab. S7 Zmiany wartości ICUR dla analizy wrażliwości względem scenariusza podstawowego.**

Scenariusz	Analiza bez RSS		Analiza z RSS	
	Vs wemurafenib	Vs dabrafenib	Vs wemurafenib	Vs dabrafenib
Zwiększenie horyzontu do 10 lat	-5,9%	-19,6%	[REDACTED]	[REDACTED]
RDI = 1	3,9%	11,2%	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów	2,0%	2,7%	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	0,7%	-1,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	-4,8%	-6,4%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie kosztu po przogresji	0,0%	0,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zwiększenie kosztu po przogresji	0,0%	0,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie kosztu [[linii	0,7%	0,7%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zwiększenie kosztu [[linii	-0,9%	-0,9%	[REDACTED]	[REDACTED]
Dolny przedział 95% CI HR OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona	-	57,7%	[REDACTED]	[REDACTED]
Górny przedział 95% CI HR OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona	-	-26,2%	[REDACTED]	[REDACTED]
Dolny przedział 95% CI dla przeżycia całkowitego na terapii skojarzonej	234,2%	142,5%	[REDACTED]	[REDACTED]
Górny przedział 95% CI dla przeżycia całkowitego na terapii skojarzonej	-35,7%	-31,8%	[REDACTED]	[REDACTED]
Przeżycie całkowite z krzywą Kaplana	-27,7%	-1,1%	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Analiza bez RSS		Analiza z RSS	
	Vs wemurafenib	Vs dabrafenib	Vs wemurafenib	Vs dabrafenib
Mejera				

Tab. 5B Cena progowa trametytynibu dla scenariuszy analizy wrażliwości: analiza z RSS.

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto za opakowanie			
	Porównanie z wemurafenibem		Porównanie z dabrafenibem	
	Mekinist tabletki 0,5 mg x 30	Mekinist tabletki 2 mg x 30	Mekinist tabletki 0,5 mg x 30	Mekinist tabletki 2 mg x 30
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Horyzont 10 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RDI=1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie kosztu po progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie kosztu po progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie kosztu II linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie kosztu III linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dolny przedział 95%CI HR OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Górny przedział 95%CI HR OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego na terapii skojarzonej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Górny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego na terapii skojarzonej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite z lożywej Kaplana Mejera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Horyzont 10 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RDI=1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie kosztu po progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie kosztu po progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto za opakowanie			
	Porównanie z wemurafenibem		Porównanie z dabrafenibem	
	Mekinist tabletki 0,5 mg x 30	Mekinist tabletki 2 mg x 30	Mekinist tabletki 0,5 mg x 30	Mekinist tabletki 2 mg x 30
Zmniejszenie kosztu II linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zwiększenie kosztu II linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dolny przedział 95%CI HR OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona	[REDACTED] 	[REDACTED]	[REDACTED] 	[REDACTED]
Górny przedział 95%CI HR OS dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona	[REDACTED] 	[REDACTED]	[REDACTED] 	[REDACTED]
Dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego na terapii skojarzonej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Górny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego na terapii skojarzonej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Przeżycie całkowite z lożywej Kaplana Meiera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.1 10-letni horyzont analizy

Tab. 59 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 10 letni.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				1 604 362,77	1 162 123,28
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				1 604 356,40	1 162 125,85

\* w celu ustawienia horyzontu 10-letniego należy zmienić wartość w komórce C4 i C5 arkusza Settings na wartość 10.

Tab. 60 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 10 letni.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

\* w celu ustawienia horyzontu 10-letniego należy zmienić wartość w komórce C4 i C5 arkusza Settings na wartość 10.

### 3.2.2 Współczynnik RDI=1

Tab. 6.1 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: współczynnik RDI=1.

	Dabrafenib+trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a Wemurafenibem i Dabrafenibem	
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 771 213,40	1 607 872,45
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 771 205,99	1 607 876,11

Tab. 6.2 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: współczynnik RDI=1.

	Dabrafenib+trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a Wemurafenibem i Dabrafenibem	
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.3 Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów

Tab. 63 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 738 292,25	1 485 549,47
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 738 284,69	1 485 553,24

Tab. 64 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.4 Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów

Tab. 65 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów.

	Dabrafenib+trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				1 716 694,63	1 431 496,23
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				1 716 687,57	1 431 499,87

Tab. 66 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów.

	Dabrafenib+trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				[redacted]	[redacted]

### 3.2.5 Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów

Tab. 6.7 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 622 661,72	1 353 062,60
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 622 654,66	1 353 066,04

Tab. 6.8 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.6 Zmniejszenie kosztu po progresji

Tab. 69 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zmniejszenie kosztu po progresji.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				1 704 517,08	1 445 949,75
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				1 704 509,67	1 445 953,42

Tab. 70 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zmniejszenie kosztu po progresji.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[CUR [zł/QALY]]				[redacted]	[redacted]

### 3.2.7 Zwiększenie kosztu po progresji

Tab. 7.1 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zwiększenie kosztu po progresji.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 703 584,96	1 445 658,67
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 703 577,55	1 445 662,34

Tab. 7.2 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zwiększenie kosztu po progresji.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.8 Zmniejszenie kosztu II linii

Tab. 73 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zmniejszenie kosztu II linii.

	Dabrafenib+trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				1 715 222,51	1 455 266,13
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				1 715 215,10	1 455 269,80

Tab. 74 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zmniejszenie kosztu II linii.

	Dabrafenib+trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.9 Zwiększenie kosztu II linii

Tab. 75 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zwiększenie kosztu II linii.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 688 452,71	1 432 570,57
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				1 688 445,30	1 432 574,23

Tab. 76 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zwiększenie kosztu II linii.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[CUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.10 Dolny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona

Tab. 77 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: dolny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				1 704 068,43	2 280 513,74
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				1 704 061,02	2 280 519,53

Tab. 78 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: dolny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł/QALY]]				[REDACTED]	[REDACTED]

**3.2.11 Górnny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona**

Tab. 79 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: górnny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				1 704 068,43	1 067 063,75
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				1 704 061,02	1 067 066,45

Tab. 80 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: górnny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia skojarzona.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.12 Dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii skojarzonej

Tab. B1 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii skojarzonej.

	Dabrafenib+trametyrib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a Wemurafenibem i Dabrafenibem	
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				5 695 484,04	3 505 510,56
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				5 695 459,22	3 505 519,46

Tab. B2 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii skojarzonej.

	Dabrafenib+trametyrib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a Wemurafenibem i Dabrafenibem	
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.13 Górnny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii skojarzonej

Tab. B3 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: górnny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii skojarzonej.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł]/QALY]				1 095 650,63	986 483,44
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł]/QALY]				1 095 645,87	986 485,94

Tab. B4 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: górnny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii skojarzonej.

	Dabrafenib+ trametytynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł]/QALY]				[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[ICUR [zł]/QALY]				[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.14 Przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplana Meiera w okresie badania.

Tab. B5 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplana Meiera w okresie badania.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				1 231 777,47	1 430 011,16
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				1 231 772,12	1 430 014,78

Tab. B6 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplana Meiera w okresie badania.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				196 559,22	240 624,18
<b>Perspektywa wspólna</b>					
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]				196 553,87	240 627,80

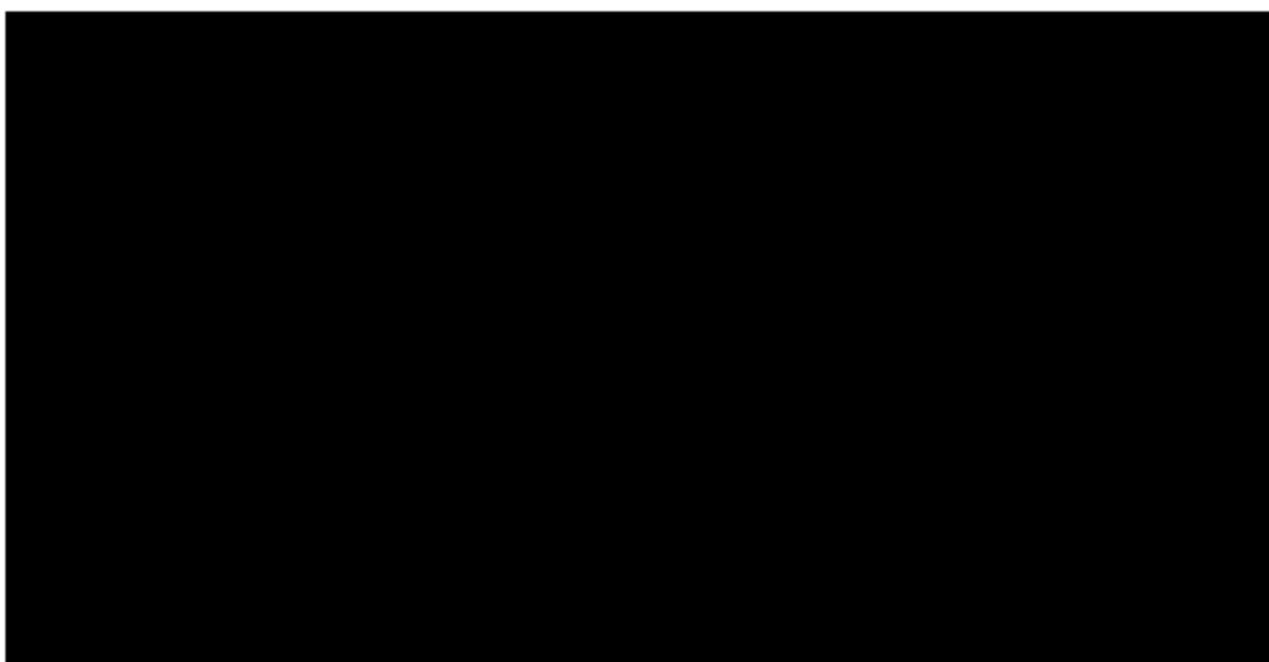
### 3.2.15 Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej zamieszczone poniżej w tabeli i na rycinach.

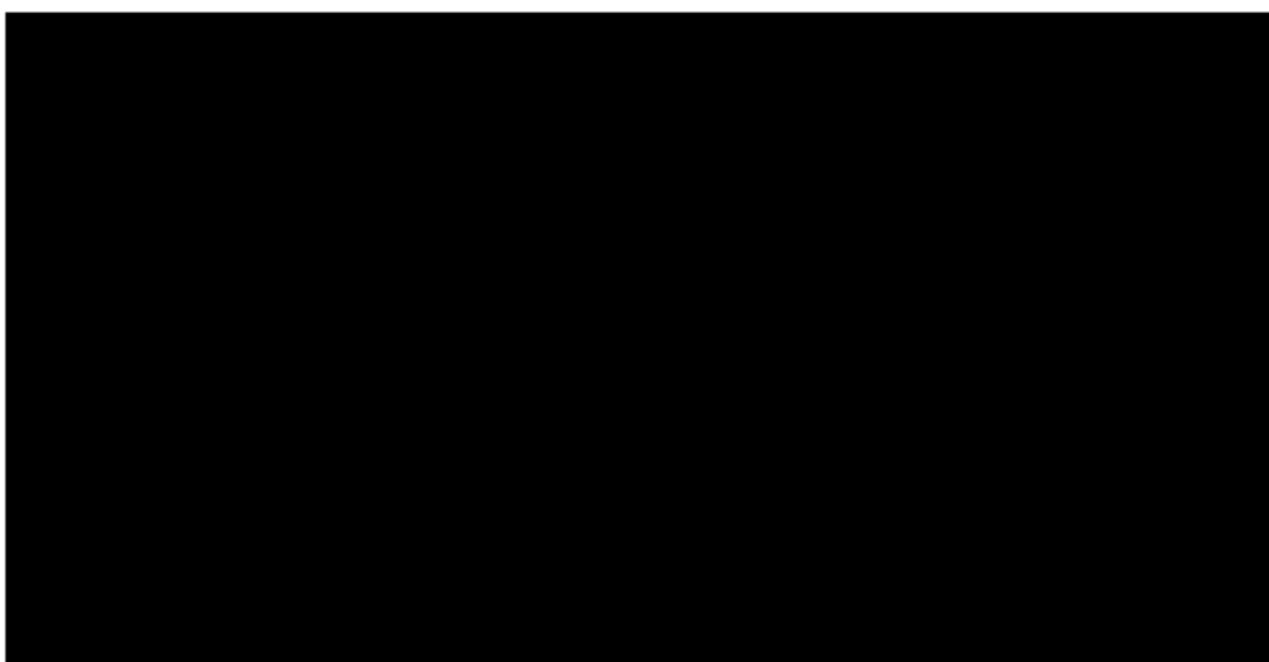
Tab. B7 Wyniki analizy probabilistycznej.

	Dabrafenib + trametylib	Wemurafenib	Dabrafenib	Terapia skojarzona w porównaniu z	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
<b>Perspektywa NFZ bez RSS</b>					
QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Koszt całkowity [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla kosztu [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
<b>Perspektywa wspólna bez RSS</b>					
QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Koszt całkowity [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla kosztu [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
<b>Perspektywa NFZ z RSS</b>					
QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Koszt całkowity [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla kosztu [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
<b>Perspektywa wspólna z RSS</b>					
QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla QALY	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Koszt całkowity [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
SD dla kosztu [zł]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]

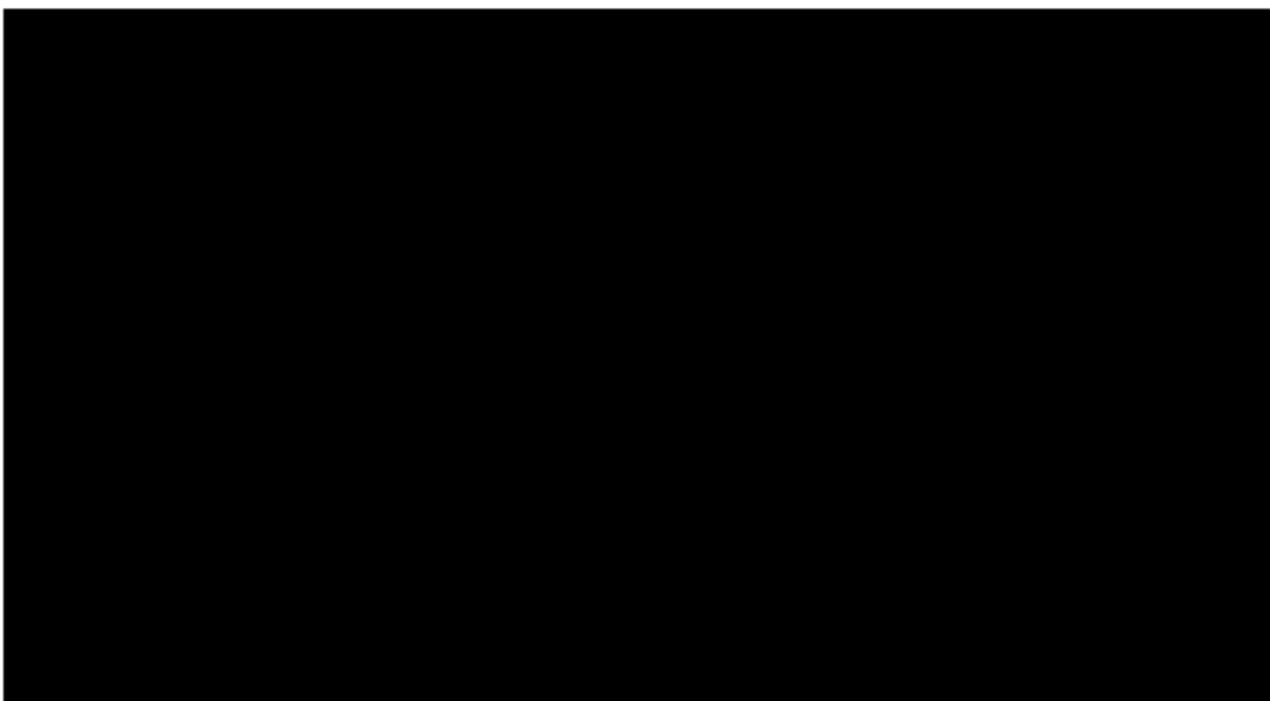
Ryc. 16 Krzywa akceptowalności terapii skojarzonej w porównaniu z komparatorami: perspektywa NFZ, scenariusz z RSS.



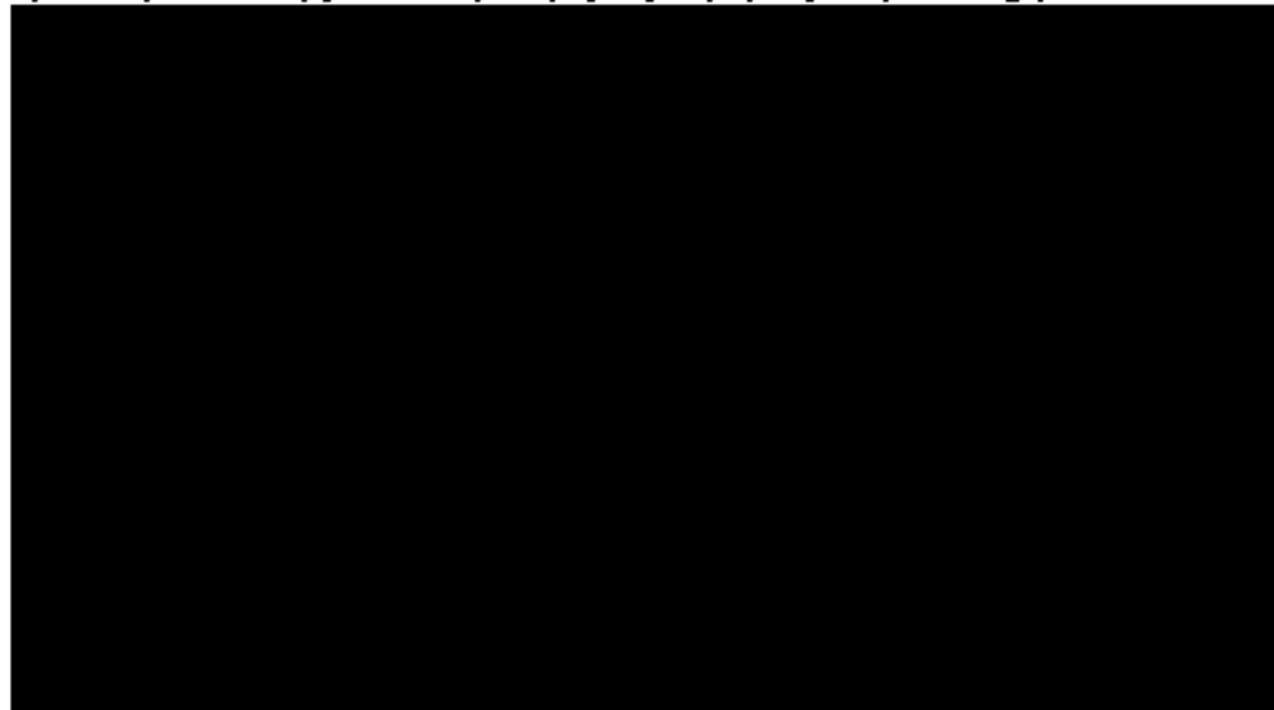
Ryc. 17 Krzywa akceptowalności terapii skojarzonej w porównaniu z komparatorami: perspektywa wspólna, scenariusz z RSS.



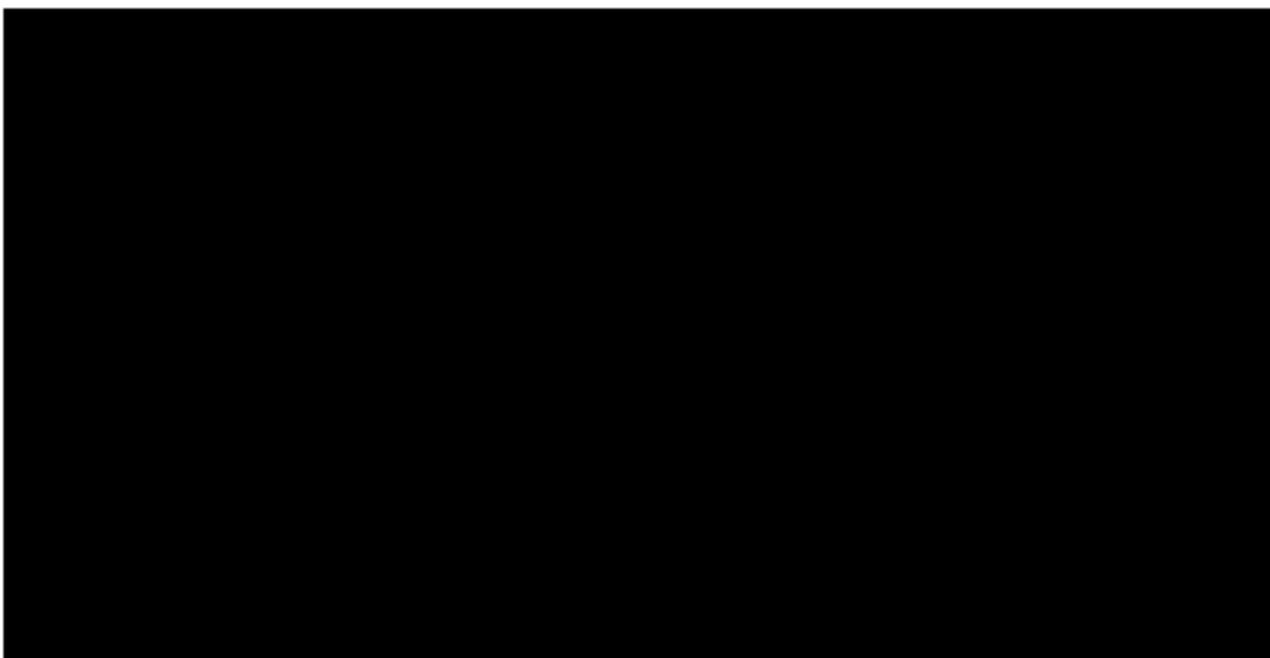
Ryc. 18 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS.



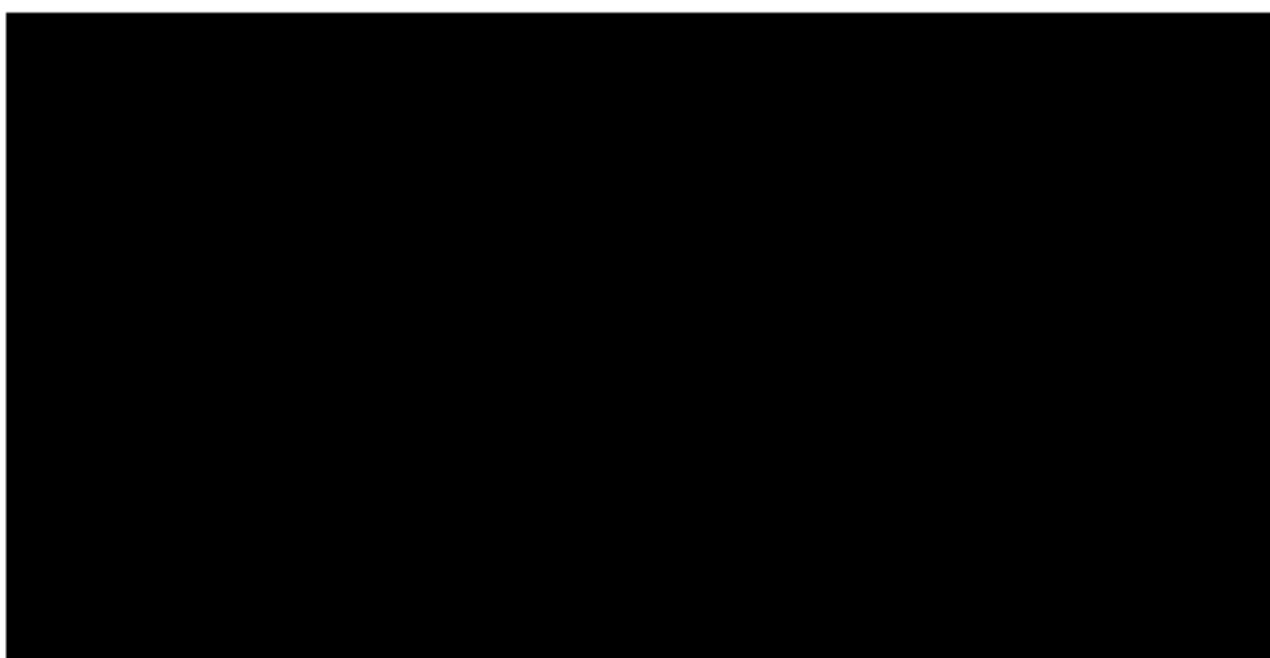
Ryc. 19 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.



Ryc. 2.0 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ z RSS.



Ryc. 2.1 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej z RSS.



## 4 OGRANICZENIA

Za znaczne ograniczenie analizy można uznać krótki okres obserwacyjny dla przeżycia całkowitego w badaniu COMBI-V. W badaniu tym mediana OS dla terapii skojarzonej nie została osiągnięta. Dobre dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych w okresie obserwacyjnym badania nie gwarantuje, że przebieg ekstrapolowanej krzywej będzie zgodny z rzeczywistym. Nie zidentyfikowano żadnego źródła danych lub metody pozwalającej na zmniejszenie niepewności oszacowania OS w dalszym horyzoncie analizy.

Nie odnaleziono polskich badań kosztowych pozwalających na określenie kosztu leczenia działań niepożądanych oraz opieki po progresji w populacji docelowej. Do oszacowania kosztów postużyły wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Koszt działań niepożądanych stanowi niewielką część kosztów całkowitych, tym samym ich zwiększenie lub zmniejszenie nie wpływa znacząco na wyniki analizy. Jak wykazała analiza wrażliwości zmiana kosztu po progresji nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

Za ograniczenie analizy można również uznać brak publikacji wszystkich danych wejściowych do modelu. Sparametryzowanie modelu wymagało szczegółowych danych, które rzadko są zamieszczane w publikacjach. Niepublikowane dane zostały wprowadzone przez autorów modelu na podstawie materiałów przekazanych przez wnioskodawcę.

## 5 DYSKUSJA

### 5.1 Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Ten sam typ modelu (*partitioned survival model*) został wykorzystany również w analizach ekonomicznych wemurafenibu,<sup>23</sup> ipilimumabu<sup>23</sup> i dabrafenibu<sup>23</sup> złożonych do NICE.

W scenariuszu podstawowym przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Zgodnie z analizą danych z badania przeżycie powyżej 5 lat jest mało prawdopodobne. Również koszty leków są generowane w pierwszych latach horyzontu. Tym samym 5-letni horyzont czasowy uznano za optymalny w kontekście niepewności ekstrapolacji danych w dalszym horyzoncie. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz z 10-letnim horyzontem czasowym. Zwiększenie horyzontu wpływa na zmniejszenie wartości ICUR dla analizy bez RSS i w analizę RSS dla porównania terapii skojarzonej z dabrafenibem. Przyjęte założenie można uznać za konserwatywne.

Leczenie terapią skojarzoną porównano z obecnie refundowanymi lekami i rzutu stosowanymi w populacji docelowej, tj. z wemurafenibem i dabrafenibem.

Niezależnie dopasowane krzywe PFS i OS dla terapii skojarzonej i wemurafenibu umożliwiają dokładniejsze oszacowanie różnicy pomiędzy porównywany terapiami. Krzywe PFS i OS dla dabrafenibu to krzywe dla terapii skojarzonej skorygowane wartością HR dabrafenibu względem terapii skojarzonej. Jako referencyjne ramię wybrano terapię skojarzoną a nie monoterapię (wemurafenib), gdyż celem analizy jest ocena efektywności kosztowej terapii skojarzonej. Z uwagi na przyjętą metodykę nie zaleca się porównywanie wyników wemurafenibu i dabrafenibu.

Wartości użyteczności poszukiwano poprzez wykonanie przeglądu systematycznego. Odnaleziono 3 zestawy użyteczności, które spełniały kryteria włączenia: badanie metodą loterii w populacji generalnej, wartości użyteczności z badania dabrafenibu oraz użyteczności występujące w modelu wnioskodawcy wyznaczone na podstawie badań: COMBI-V, COMBI-D, BREAK-3, METRIC. Ostatecznie w scenariuszu podstawowym wykorzystano dane wnioskodawcy pochodzące z badań skuteczności leków. Zapewnia to powiązanie jakości życia pacjentów bezpośrednio ze stosowanym leczeniem.

### 5.2 Wyniki

Wyniki z perspektywy wspólnej różniły się o <0,01% od wyników z perspektywy NFZ. Z tego względu opis zostanie ograniczony do wyników z perspektywy NFZ.

Zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na uzyskanie dodatkowego [REDACTED] QALY w porównaniu z wemurafenibem oraz [REDACTED] QALY w porównaniu z dabrafenibem. Wiąże się to z dodatkowym kosztem wynoszącym [REDACTED] w porównaniu z wemurafenibem oraz [REDACTED] w porównaniu z dabrafenibem. Większość kosztów całkowitych stanowiły koszty leków. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) wynosiła 1 704 tys. zł/QALY w porównaniu z wemurafenibem oraz 1 446 tys. zł/QALY w porównaniu z dabrafenibem.

Wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu leku o ok. [REDACTED]. Pozwala to na zmniejszenie wartości ICUR do [REDACTED] w porównaniu z wemurafenibem oraz do [REDACTED] w porównaniu z dabrafenibem.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na mały wpływ oszacowanego kosztu II linii oraz kosztu po progresji na wyniki analizy. Wprowadzone wartości RDI do modelu prowadzą do zwiększenia wartości ICUR dla większości scenariuszy. Wynika to z utrzymywania zaordynowanej dawki wśród leczonych pacjentów wśród pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Przyczyną najprawdopodobniej jest lepszy profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. Podejmie przyjęty horyzont czasowy analizy jest konserwatywny względem testowanego w analizie wrażliwości.

### **5.3 Wyniki innych analiz**

Opis analiz ekonomicznych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego w Tab. 88. Analiza ekonomiczna złożona do kanadyjskiej agencji HTA została wykonana na tym samym modelu co niniejsza analiza, o czym świadczy taka sama różnica w QALY przy ustawieniu 0% stopy dyskontowej.

W analizie dla Szwajcarii wątpliwości budzi wybór zestawu użyteczności. Użyteczności dla terapii skojarzonej pochodzą z badania trametynibu (EQ-5D), natomiast do wemurafenibu dopasowano użyteczności wyznaczone metodą loterii w populacji generalnej. W publikacji Sebaratnam 2015 zwrócono uwagę, że wybrana w szwajcarskiej analizie mniejsza użyteczność stanu przed progresją dla terapii skojarzonej jest mało prawdopodobna z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej w porównaniu z wemurafenibem.<sup>31</sup>

Tab. B8 Odnaleziona analiza ekonomiczna spełniająca kryteria selekcji.

Publikacja	Opis
Dalea 2014 <sup>32,33</sup>	<p>Stan publikacji: abstrakt konferencyjny.</p> <p>Model: 3 stany zdrowia, opisany jako <i>partitioned survival model</i></p> <p>Horyzont: dożywotni</p> <p>Dane o skuteczności z porównania pośredniego</p> <p>Oceniona technologia: terapia skojarzona (dabrafenib+trametynib)</p> <p>Komparatory: wemurafenib, dakarbazyna</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Wyniki: ICUR vs dakarbazyna = 49 804 funtów/QALY          ICUR vs wemurafenib = 50 603 funty/QALY</p> <p>Uwaga: w analizie nie uwzględniono wyników badania COMBI-D</p>
Kanadyjska agencja HTA <sup>34</sup>	<p>Stan publikacji: wstępny raport HTA</p> <p>Model: jak w niniejszej analizie</p> <p>Horyzont: 5 lat</p> <p>Stopa dyskontowa: 5%</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Wyniki agencji HTA: zwiększenie 323 454-446 238 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z wemurafenibem (analiza bez uwzględnienia efektu klasy)          259 749-357 262 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z wemurafenibem (analiza z uwzględnieniem efektu klasy)          zwiększenie 361 349-709 259 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z dabrafenibem (analiza bez uwzględnienia efektu klasy)          401 698-637 954 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z dabrafenibem (analiza z uwzględnieniem efektu klasy)          Wyniki wnioskodawcy: 332 129 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z wemurafenibem (analiza bez uwzględnienia efektu klasy)          261 388 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z wemurafenibem (analiza z uwzględnieniem efektu klasy)          374 995 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z dabrafenibem (analiza bez uwzględnienia efektu klasy)          412 180 dolarów kanadyjskich/QALY w porównaniu z dabrafenibem (analiza z uwzględnieniem efektu klasy)</p>
Matter-Walstra 2015 <sup>35</sup>	<p>Stan publikacji: artykuł</p> <p>Model: kohortowy Markowa</p> <p>Horyzont: dożywotni</p> <p>Stopa dyskontowa: 0%</p> <p>Kraj: Szwajcaria</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Komparator: wemurafenib</p> <p>Wyniki: Dodatkowy koszt to 199 647 franków, zysk QALY to 0,52. Wartość ICUR wynosiła 385 603 franków za QALY.</p>

## 6 WNIOSKI

Zastosowanie terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem dodatkowych QALY w porównaniu do dotychczas refundowanych monoterapii wemurafenibem i dabrafenibem. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS pozwala na ograniczenie kosztów i znaczne obniżenie wartości ICUR.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed); do 24.11.2015;
- Cochrane Library; do 24.11.2015;
- EMBASE do 24.11.2015.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 93, Tab. 94, Tab. 91). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 23).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z czerniakiem złośliwym
<i>Rodzaj interwencji:</i>	terapia skojarzona: dabrafenib i trametynib
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 92. Wyniki z włączonej publikacji opisano w rozdziale zawierającym dyskusję.

Tab. B9 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 24.11.2015.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2580
2	„Quality of Life”[Mesh]	129864
3	„Value of Life”[Mesh]	5460
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	7755
5	„Models, Economic”[Mesh]	11065
6	„Markov Chains”[Mesh]	10628
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	21484
8	„Decision Trees”[Mesh]	9219
9	economic* [tw]	531451
10	cost* [tw]	496574
11	costing* [tw]	3228
12	costly [tw]	24171
13	costed [tw]	237
14	price* [tw]	26139
15	pricing* [tw]	3597
16	pharmaco economic* [tw]	3117
17	„quality of life” [tw]	218543
18	qol* [tw]	24132
19	hrqol* [tw]	9476
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	3260
21	qaly* [tw]	6320
22	cba [tw]	25224
23	cea [tw]	18312
24	cua [tw]	922
25	utilit* [tw]	139742
26	markov* [tw]	19522
27	„monte carlo” [tw]	41629
28	„decision tree” [tw]	4157
29	„decision model” [tw]	1256
30	([#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29])	1261380
31	dabrafenib [tw]	392
32	trametinib [tw]	299
33	„dabrafenib” [Supplementary Concept]	168
34	„trametinib” [Supplementary Concept]	119

35	JTP 74057	300
36	JTP74057	299
37	JTP-74057	300
38	GSK1120212	299
39	GSK1120212	311
40	GSK-1120212	299
41	GSK 2118436	392
42	GSK2118436	398
43	GSK-2118436	392
44	mekinist	4
45	tafinlar	6
46	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45)	528
47	(#30 and #46)	37

Tab. 90

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 24.11.2015.

1	dabrafenib:ti,ab,kw	27
2	trametinib:ti,ab,kw	28
3	JTP 74057:ti,ab,kw	0
4	JTP74057:ti,ab,kw	0
5	JTP-74057:ti,ab,kw	0
6	GSK1120212:ti,ab,kw	0
7	GSK1120212:ti,ab,kw	2
8	GSK-1120212:ti,ab,kw	0
9	GSK 2118436:ti,ab,kw	0
10	GSK2118436:ti,ab,kw	1
11	GSK-2118436:ti,ab,kw	0
12	mekinist:ti,ab,kw	1
13	tafinlar:ti,ab,kw	2
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	40

Tab. 91

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 24.11.2015.

1	'trametinib'/exp OR 'trametinib' AND [embase]/lim	1336
2	'dabrafenib'/exp AND [embase]/lim	1387
3	'jtp 74057':ab,ti AND [embase]/lim	7
4	'jtp74057':ab,ti AND [embase]/lim	0
5	'jtp-74057':ab,ti AND [embase]/lim	7
6	'gsk 1120212':ab,ti AND [embase]/lim	5
7	'gsk1120212':ab,ti AND [embase]/lim	114
8	'gsk-1120212':ab,ti AND [embase]/lim	5
9	'gsk 2118436':ab,ti AND [embase]/lim	4
10	'gsk2118436':ab,ti AND [embase]/lim	75
11	'gsk-2118436':ab,ti AND [embase]/lim	4
12	mekinist:ab,ti AND [embase]/lim	8
13	tafinlar:ab,ti AND [embase]/lim	11
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1955
15	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	444533
16	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	313440
17	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	170
18	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	14320
19	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	5980
20	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	164653
21	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	415028
22	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	27600
23	pharmaco economic*:ab,ti AND [embase]/lim	5786
24	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	41624
25	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3141
26	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	213398
27	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	12600
28	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	13469
29	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	10188
30	cba:ab,ti AND [embase]/lim	9305
31	cea:ab,ti AND [embase]/lim	21723
32	cua:ab,ti AND [embase]/lim	669
33	102tility*:ab,ti AND [embase]/lim	156370
34	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	14521
35	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	22931

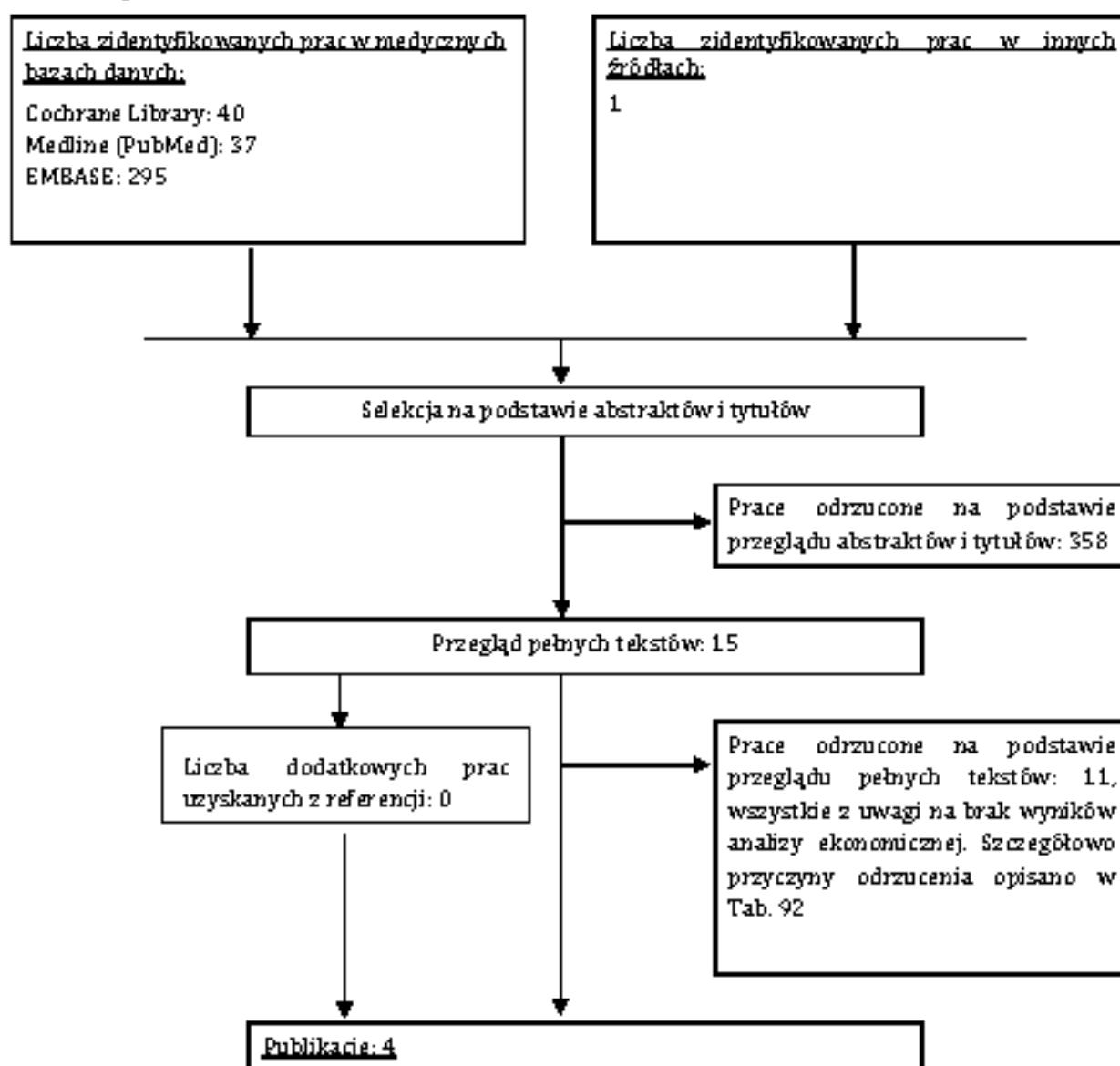
36	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	74995
37	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1307861
38	#14 AND #37	295

**Tab. 9.2 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.**

Publikacja	Powód odrzucenia
IQWiG 2013 <sup>36</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
HTA 2011a <sup>37</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
HTA 2011b <sup>38</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
HTA 2014a <sup>39</sup>	Nie odnaleziono publikacji.
HTA 2014b <sup>40</sup>	Brak porównania z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem.
HTA 2012 <sup>41</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
Joppi 2012 <sup>42</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
Semlitsch 2013 <sup>43</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
Cinijo 2015 <sup>44</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
Kefford 2012 <sup>45</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej.
Smith 2015 <sup>46</sup>	Bardzo ogólny opis, brak informacji o komparatorze.

Ryc. 2.2

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



## 7.2 Przegląd użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu:

- MEDLINE (PubMed); do 24.11.2015;
- Cochrane Library; do 24.11.2015.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 93, Tab. 94). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 23).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

*Metoda badania:* użyteczności dla stanów zdrowia zgodnych z opisanymi w modelu; użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D lub metodą bezpośrednią w miarę możliwości z jednego źródła

*Populacja:* pacjenci z czerniakiem złośliwym

*Stan publikacji* pełne teksty

*Ograniczenia językowe:* angielski, niemiecki, francuski, polski

Listę odrzuconych badań zamieszczono w

Tab. 95. W przypadku spełnienia kryteriów włączenia przez więcej niż jedną publikację do scenariusza podstawowego zostanie wybrana jedna publikacja o największej wiarygodności biorąc pod uwagę zastosowaną metodykę wyznaczenia wartości

Tab. 93 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 24.11.2015.

1	EQ 5D [tw]	3924
2	EQ5D [tw]	260
3	EuroQoL [tw]	2790
4	EQ-5D-3L [tw]	173
5	Utility [tw]	135528
6	QALY [tw]	5167
7	Time trade-off [tw]	875
8	standard gamble [tw]	712
9	cost-utility [tw]	3047
10	cost-effectiveness [tw]	40909
11	utilities [tw]	4728
12	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)	179814
13	„Melanoma”[Mesh]	77433
14	melanoma [tw]	102841
15	(#13 or #14)	102966
16	metastatic [tw]	163649
17	unresectable [tw]	13548
18	metastasis [tw]	263616
19	advanced [tw]	296011
20	metastases [tw]	127848
21	inoperable [tw]	10571
22	(#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	674580
23	(#12 and #15 and #22)	467

Tab. 94  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 24.11.2015.

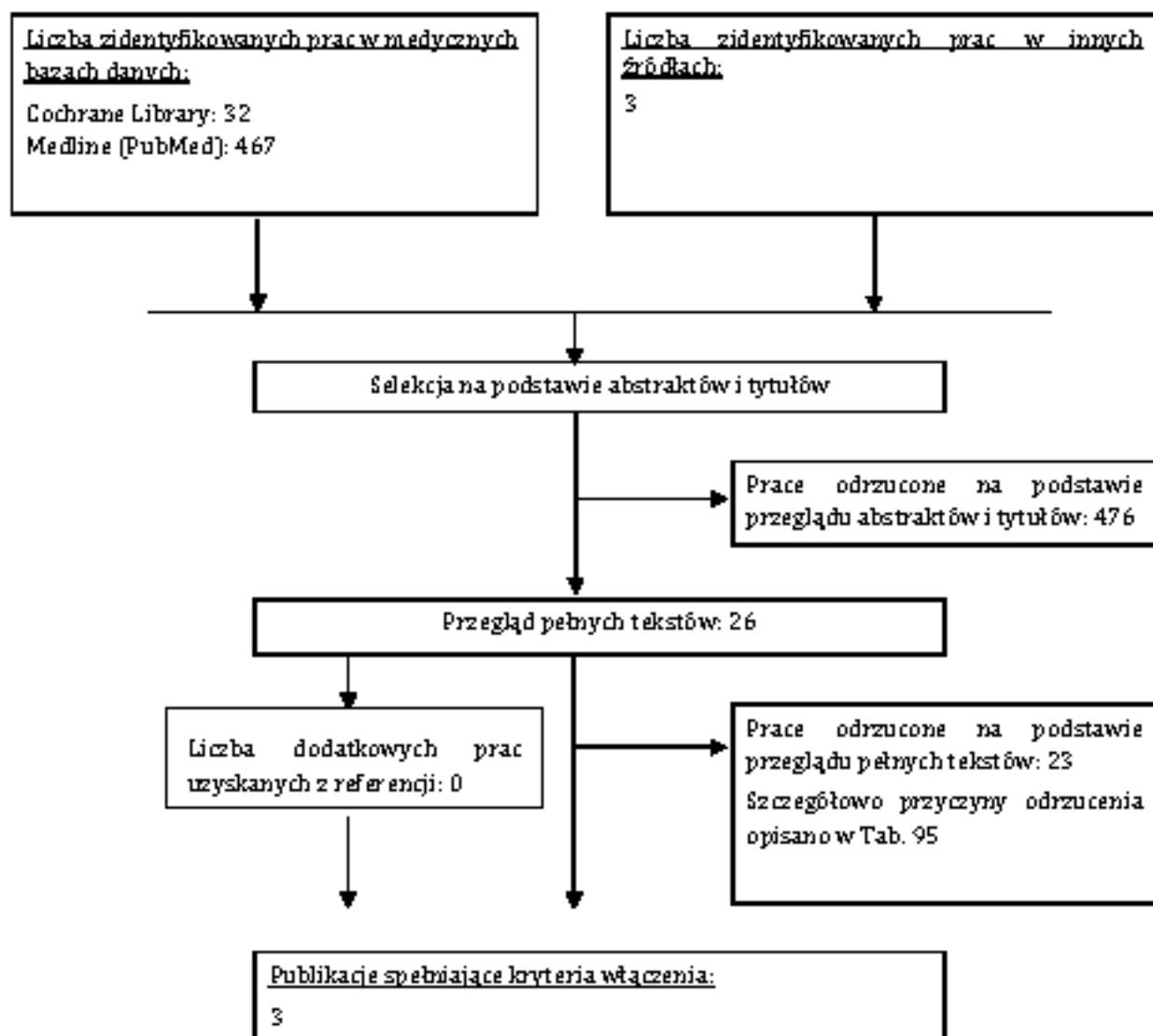
1	(EQ 5D):ti,ab,kw	1076
2	(EQ5D):ti,ab,kw	131
3	(EuroQoL):ti,ab,kw	867
4	(EQ-5D-3L):ti,ab,kw	21
5	Utility:ti,ab,kw	6807
6	QALY:ti,ab,kw	893
7	(Time trade-off):ti,ab,kw	147
8	(standard gamble):ti,ab,kw	91
9	(cost-utility):ti,ab,kw	1282

10	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	15744
11	utilities:ab,ti,kw	420
12	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)	23060
13	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1159
14	melanoma:ti,ab,kw	2406
15	#13 or #14	2407
16	metastatic:ti,ab,kw	9644
17	metastasis:ti,ab,kw	8336
18	metastases:ti,ab,kw	4544
19	unresectable:ti,ab,kw	1482
20	inoperable:ti,ab,kw	1181
21	advanced:ti,ab,kw	24208
22	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	38094
23	#12 and #15 and #22	32

**Tab. 9.5 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.**

Publikacja	Powód odrzucenia
Crott 2004 <sup>47</sup>	Inna definicja stanów zdrowia.
Comier 2007 <sup>48</sup>	Inna definicja stanów zdrowia.
Agnes 2003 <sup>49</sup>	Brak użyteczności.
Barzey 2013 <sup>50</sup>	Publikacja wtórna. Wartości z publikacji Beusterien 2009.
Beale 2013 <sup>51</sup>	Publikacja wtórna. Wartości z publikacji Beusterien 2009.
Bohensky 2015 <sup>52</sup>	Brak wartości użyteczności. Abstrakt konferencyjny.
Bohensky 2015 <sup>53</sup>	Wartości z badania pacjentów będących na immunoterapii. Abstrakt konferencyjny.
Curi 2014 <sup>54</sup>	Publikacja wtórna. Wartości z publikacji Beusterien 2009.
Fleeman 2015 <sup>55</sup>	Brak użyteczności. Publikacja wtórna.
Grob 2015 <sup>56</sup>	Niepełne wyniki z badania COMBI-V. Wyniki raportowane dla tygodni leczenia a nie dla stanów zdrowia. Dodatkowo zamieszczono wyniki tylko do 48 tygodnia terapii. Wyniki badania do 48 tygodnia potwierdzają, że różnica pomiędzy terapią skojarzoną i wemurafenibem dla EQ-5D wynosi ok. 0,09.
Hatswell 2014 <sup>57</sup>	Wartości mapowane z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i SF-36.
Hengge 2007 <sup>58</sup>	Brak użyteczności.
Hilmer 2000 <sup>59</sup>	Brak użyteczności.
Li 2015 <sup>60</sup>	Publikacja wtórna. Wartości z publikacji Beusterien 2009.
Marriott 2015 <sup>61</sup>	Abstrakt konferencyjny. Inna definicja stanów zdrowia.
Mooney 1997 <sup>62</sup>	Użyteczności dla innego nowotworu niż czerniak.
Matter-Walstra 2015 <sup>63</sup>	Publikacja wtórna. Wartości z publikacji Beusterien 2009 oraz z badania trametyribu. Wartości nieodpowiednie do modelowania jakości życia pacjentów leczonych innymi terapiami niż trametyrib w monoterapii.
Paly 2015 <sup>64</sup>	Abstrakt konferencyjny. Wartości z badania pacjentów będących na immunoterapii. Inne stany zdrowia.
Raport NICE dla ipilimumabu	Użyteczności mapowane z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.
Sebaratnam 2015 <sup>65</sup>	Brak wartości użyteczności.
Sherill 2013 <sup>66</sup>	Brak użyteczności.
Shih 2015 <sup>67</sup>	Publikacja wtórna. Wartości z publikacji Beusterien 2009.
Van Akkooij 2010 <sup>68</sup>	Brak użyteczności.

Ryc. 2.3  
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).

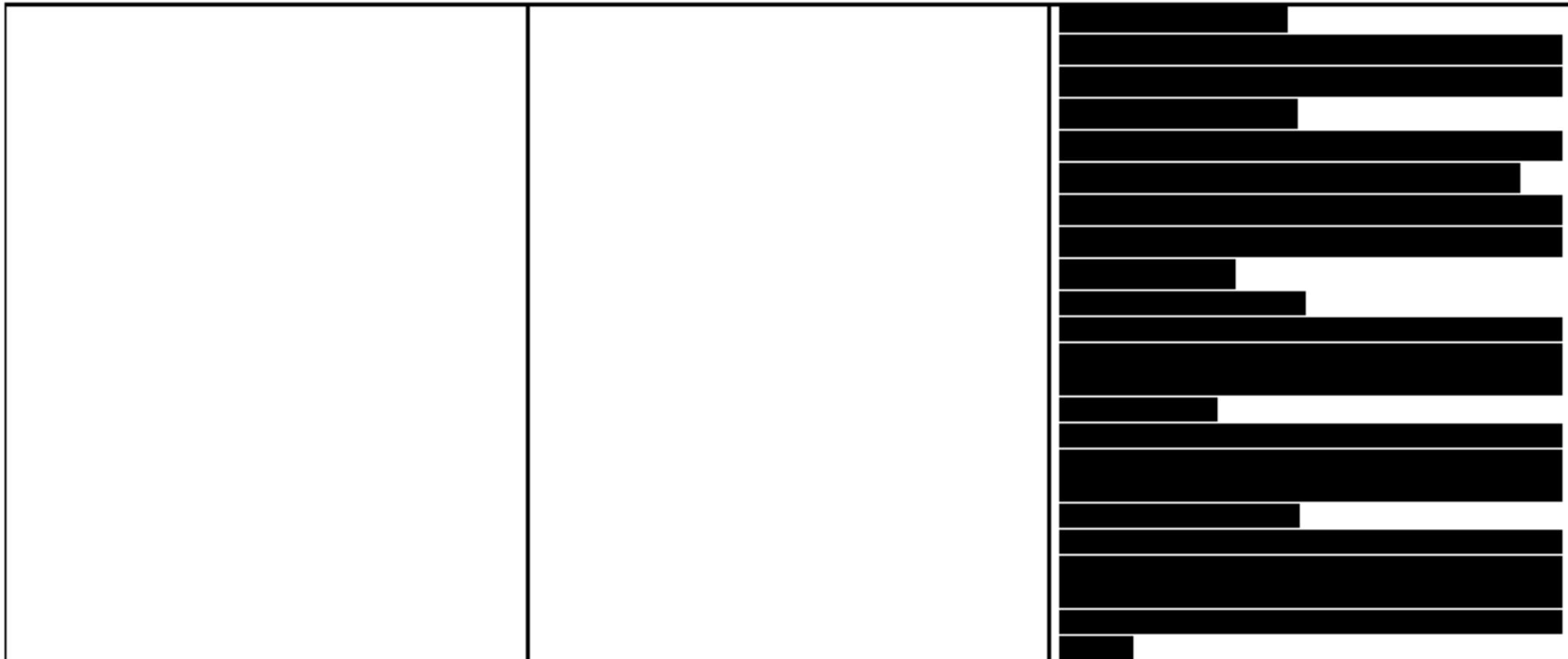


### 7.3 Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej

LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONA TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM (ICD-10 C43)







#### **7.4 Metaanaliza sieciowa**

Dane wejściowe do metaanalizy sieciowej opartej na podejściu bayesowskim zamieszczone w Tab. 96.

Autorzy modelu wykorzystali najnowsze dostępne dane. Z tym, że preferowano analizy OS z korektą o efekt cross-over, jeśli została wykonana. Wykorzystano wyniki dla OS z badania BRIM-3, BREAK-3 i BRF113230 z korektą metodą RPSFTM (ang. *rank preserving structural failure time model*) zgodnie z randomizacją (*treatment group*). Wykonano korektę zgodnie z randomizacją z uwagi na relatywnie większy odsetek recenzorowanych pacjentów w analizie zgodnie z leczeniem (*on treatment*). Z badania METRIC wykorzystano wyniki analizy OS z korektą metodą RPSFTM zgodnie z randomizacją po wykluczenia recenzuowania. Taki wybór wyniknął z dużego wpływu recenzuowania na wyniki analizy.

Tab. 9.6 Dane o skuteczności terapii z badań włączonych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Interwencja	Kontrola	PFS			OS		
			HR	95%CI	Źródło	HR	95%CI	Źródło
COMBI-V	Terapia skojarzona	Wemurafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 17.04.2014	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 17.04.2014
COMBI-D	Terapia skojarzona	Dabrafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 12.01.2015	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 12.01.2015
BRF113220	Terapia skojarzona	Dabrafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 15.01.2014	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 29.03.2013
BREAK-3	Dabrafenib	Dakarbazyna	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 25.06.2012	0,55*	0,21-1,43	Latimer 2015 <sup>a</sup>
BRIM-3	Wemurafenib	Dakarbazyna	0,38	0,32-0,46	McArthur 2014 <sup>a</sup>	0,64*	0,53-0,78	Raport złożony do NICE <sup>za</sup>
METRIC†	Trametynib	Dakarbazyna	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 26.11.2011	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy. Data odcięcia 20.05.2013
CA184-24	Ipilimumab +dakarbazyna	Dakarbazyna	0,76	0,63-0,93	Robert 2011 <sup>a</sup>	0,72	0,59-0,87	Robert 2011 <sup>a</sup>

\* w szacowaniu HR wykorzystano metodę korekty efektu cross-over RPSFTM (ang. rank preserving structural failure time model) w celu zmniejszeniu wpływu efektu cross-over na wyniki porównania; † dotyczy chorych stosujących leczenie w I linii

Autorzy analizy do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystali program WinBUGS (wersja 1.43) który uwzględnia metodę Monte Carlo z wykorzystaniemłańcuchów Markowa. Parametry oszacowano bazując na 30 000 próbkowanych wartości (3łańcuchy: 50 000 powtórzeń; liczbę cykli spalonych ustalono na: 50 000; zprzerzadzeniemłańcucha: wybór 1 co 50 wartości). Zbieżnośćłańcuchów została potwierdzona statystyką Gelmana-Rubina. Zastosowano model z efektami stałymi (ang. *fixed effects model*). W metaanalizie założono występowanie korelacji HR PFS i OS.

Oszacowane HR dla PFS i OS w wyniku metaanalizy sieciowej zamieszczono w Tab. 97. Wszystkie wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z pozostałymi terapiami.

Tab. 97 Wyniki metaanalizy sieciowej.

	Terapia łączona vs		Wemurafenib vs		Dabrafenib vs		Trametynib vs		Ipilimumab vs		Dakarbazyna vs	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
<b>PFS</b>												
Terapia skojarzona	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Wemurafenib	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Dabrafenib	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Trametynib	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Ipilimumab	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Dakarbazyna	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
<b>OS</b>												
Terapia skojarzona	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Wemurafenib	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Dabrafenib	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Trametynib	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Ipilimumab	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]
Dakarbazyna	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]

## 7.5 Ryzyko zgonu w populacji generalnej

Model zaktada, że pacjent żyjący 20 lat zostaje wyleczony, tym samym ryzyko zgonu tego pacjenta jest takie samo jak w populacji generalnej. Do modelu wprowadzono dane o ryzyku zgonu z tablic trwania życia z 2014 roku.<sup>70</sup>

Z uwagi na przyjęty horyzont czasowy analizy (5 lat) wprowadzone wartości nie wpływają na wyniki analizy.

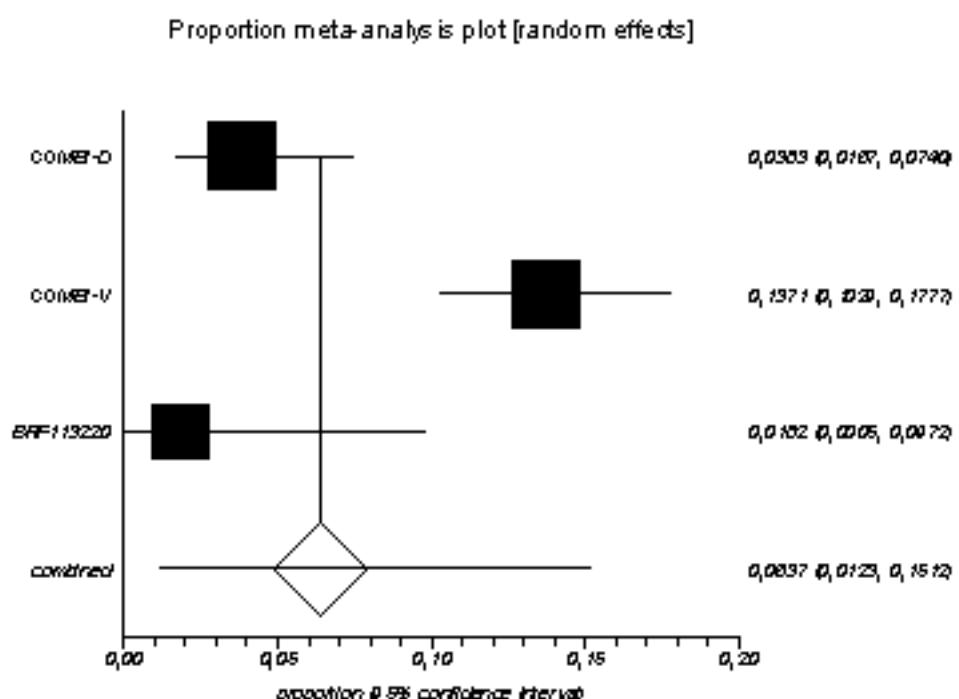
## 7.6 Metaanalizy dla działań niepożądanych

Dane o odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia raportowane są w 3 badaniach dla terapii skojarzonej oraz w 2 badaniach dla dabrafenibu.

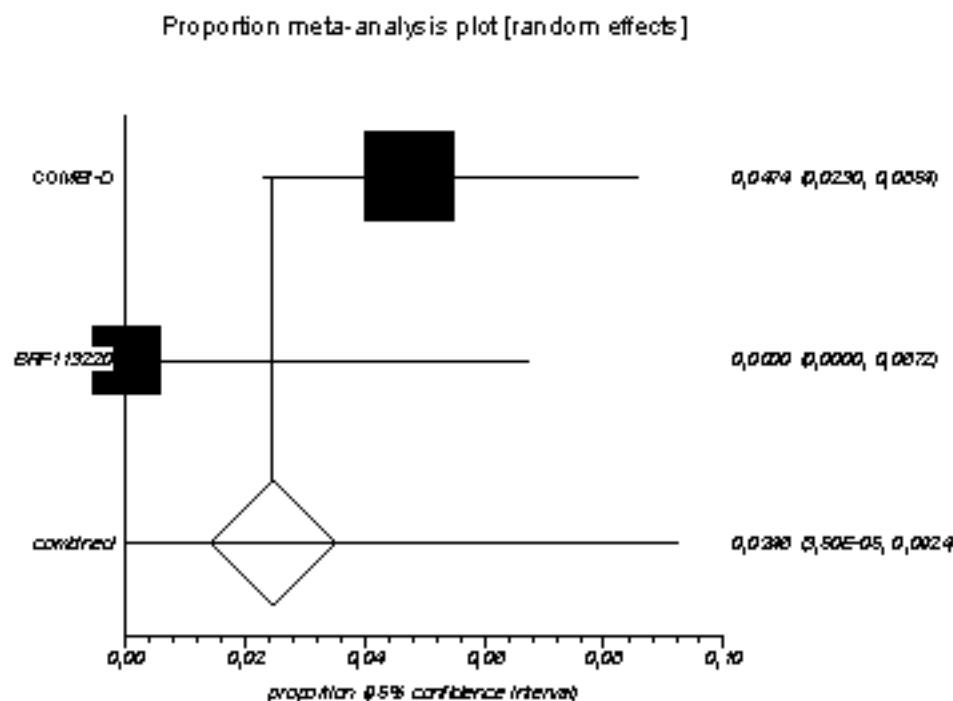
Aby oszacować odsetek pacjentów z działaniem niepożądanym wykonano metaanalizę proporcji w programie StatsDirect.

*Nadciśnienia 3 lub 4 stopnia*

Ryc. 2.4 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami losowymi ( $I^2=90,7\%$ ).

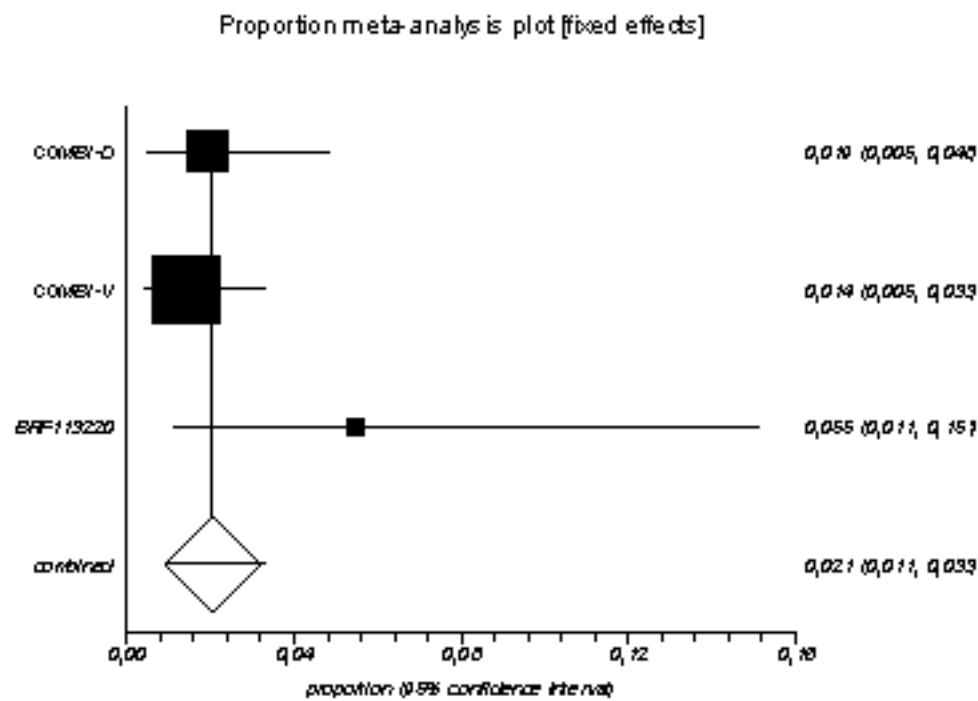


Ryc. 25 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q,  $p=0,04$ ).

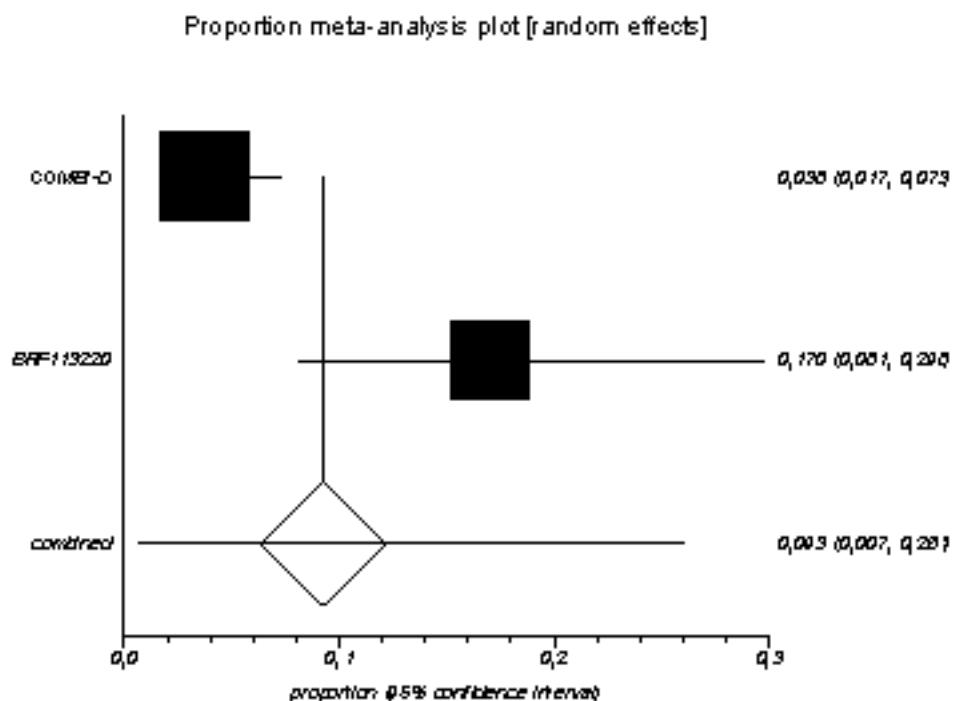


#### Rak kolczystokomórkowy stopnia 3 lub 4

Ryc. 26 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=35,7\%$ ).

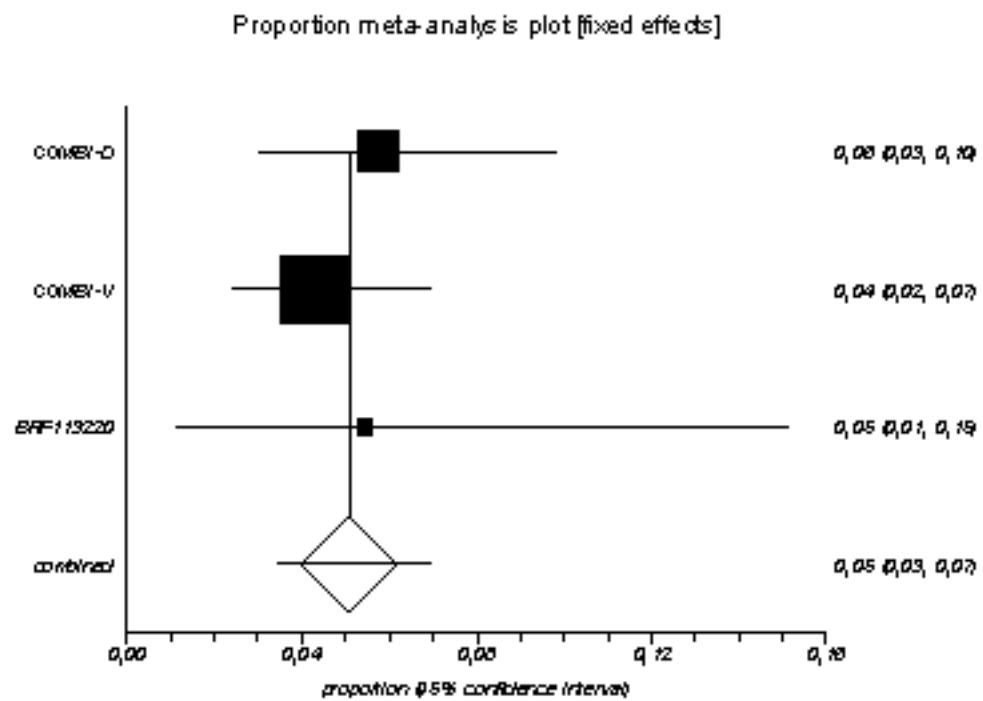


Ryc. 2.7 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q, p<0,01).

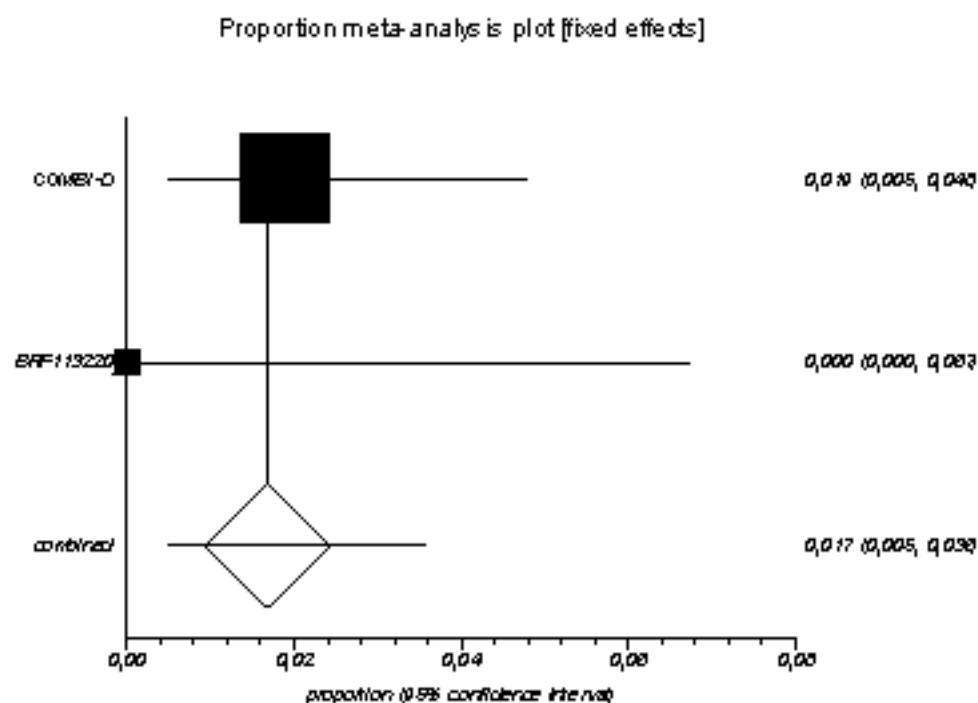


#### Gorączka 3 lub 4 stopnia

Ryc. 2.8 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=0\%$ ).

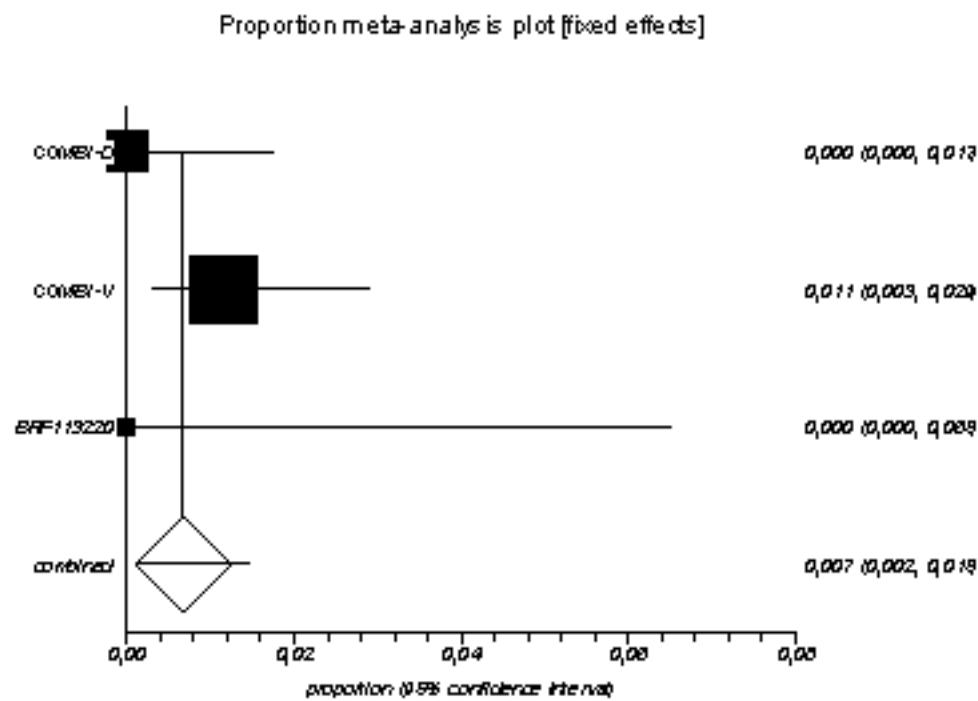


Ryc. 2.9 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q, p=0,31).

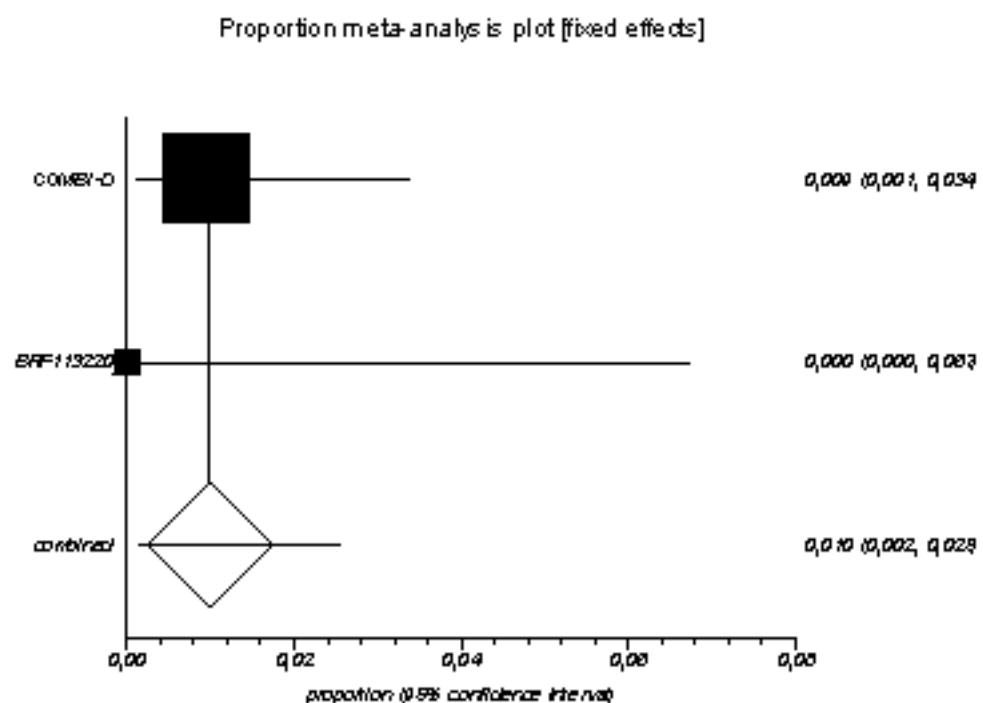


#### Wysypka 3 lub 4 stopnia

Ryc. 3.0 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na terapii skojarzonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=39,7\%$ ).



Ryc. 3.1 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q, p=0,60).



## 7.7 Ankieta

### Ankieta dot. kosztów leczenia czerniaka

Celem ankiety jest zebranie danych dotyczących kosztów zatrudnienia pacjentów w grupie pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią łączoną (dabrafenibem i trametynimibem). Dane te zostaną wykorzystane w zakładach ekonomicznych dotyczących dofinansowania dla terapii łączonej.

Ankieta dotyczy populacji pacjentów z **nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600**.

- Proszę o zakreślenie średniej liczby procedur w roku (lub koszu ich wykonywania) u pacjenta z progresją po leczeniu, aktu w tym, u którego ogólnie stosowane jest tylko leczenie odjawiawowe. Proszę o dopisanie dodatkowych procedur i częstości ich stosowania w roku, jeśli są udzielone choremu a nie zostały wymienione w tabeli poniżej.

Pacjent z progresją po leczeniu, u którego stosowane jest tylko leczenie odjawiawowe		
Srednia liczba procedur w roku	Komentarz	
Poradz ambulatoryjna odjawiawowa badania	Proszę o określenie jakie badania rozliczane przez NFZ w ramach porad ambulatoryjnych są obecnie najczęściej i jak często?	
Poradz ambulatoryjna bez badań		
Hospitalizacje	Jeżeli to możliwe proszę o zakreślenie, na jakiej częstotliwości (GPF)	
Pozycjonowa tomografia emisyjna		
Scintygrafia kręgów		

**Terapia skojarzona dobrafenibem i trametytibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nierespozyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

2. Pacjenci po progresji na leczeniu terapią lewomelastatyną/temozolamidem lub dobrafenibem mogą otrzymać leczenie ipilimumabem. Proszę o określenie odsetka pacjentów, którzy po progresji otrzymają leczenie ipilimumabem, jeśli część pacjentów otrzymując inne leczenie proces o wskazane leku (schematu leczenia) i odsetka pacjentów.

Terapia	Odsetek pacjentów, który otrzymało terapię po wystąpieniu progresji
Igilimumab: dawkowanie zgodnie z programem leczniczym	

3. Proszę o określenie zarytuuza zasobów wynikających z działań niepotądanych 3 lub 4 stopnia.

Leki/procedury	Zażycie
Pacjent z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia	
Pacjent z zatrutem kolczystokowowym (hus z czuciem głodu, kolczystokowów, koszmar)	
Pacjent z chorobą 3 lub 4 stopnia	
Pacjent z wysypką 3 lub 4 stopnia	

Dziękujemy za wypełnienie ankiety

## 7.8 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych

Pytanie 1. 1. Proszę o określenie średniej liczby procedur w roku (lub braku ich występowania) u pacjenta z progresją po leczeniu aktywnym, u którego będzie stosowane tylko leczenie objawowe. Proszę o dopisanie dodatkowych procedur i częstotliwości stosowania w roku, jeśli są udzielane choremu a nie zostały wymienione w tabeli poniżej.

Tab. 98 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 1 ankiety uzupełnione o opinię wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.

	Liczba w roku	Liczba w roku	Komentarz	Liczba w roku	Komentarz	Opinie ze spotkania <sup>12</sup>
Parada ambulatoryjna obejmująca badania	■	■		■		■
Parada ambulatoryjna bez badań	■	■		■ ■		■
Parada w poradni roedycyny patiatywnej	■	■ ■		■ ■		
Hospitalizacja	■	■		■		■
Pozytonowa tomografia komputerowa	■	■ ■		■ ■		■
Scyntigrafia kości	■	■ ■		■		■

\* w ankiecie nie zamieszczono komentarzy

Tab. 99 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 2 ankiety uzupełnione o opinię wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.

	Liczba w roku	Liczba w roku	Liczba w roku	Opinie ze spotkania <sup>12</sup>
Odsetek pacjentów stosujących ipilimumab w II linii		■ ■	■ ■	■ ■ ■ ■

**Terapia skojarzona dakrafenibem i trametytynibem (Taqifinar® i Mekinist®) w leczeniu nierespozyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna.**

				Opinie ze spotkania <sup>12</sup>
Odsetek pacjentów stosujących chemicoterapię (dakarbazynę) w II linii				

**Tab. 100 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 3 ankiety uzupełnione o opinię wyrażone na spotkania ekspertów po wykonaniu ankiety.**

Działanie niepożądane				Opinie ze spotkania <sup>12</sup>
Pacjent z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia				
Pacjent z rakiem kolczystokomórkowym (lub z rogowiąkiem kolczystokomórkowym)				
Pacjent z gorączką 3 lub 4 stopnia				
Pacjent z wysypką 3 lub 4 stopnia				

\*

## 7.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 101

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).<sup>8</sup>

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane z obwieszczenia MZ z 28.10.2015
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę podstawową;</li> <li>• analizę wrażliwości;</li> <li>• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).</li> </ul>	Rozdział 3.1 Rozdział 3.2 Rozdział 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokosci progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Rozdział 2.5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyciągnięcie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Rozdział 2.5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dotaczono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnic pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Uwzględniono

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;</li> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> <li>• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od dźadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono, Rozdział 2.9
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> <li>• uzasadnienie zakresów zmienności;</li> <li>• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 2.6  Rozdział 3.2
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązującego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązującego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	Rozdział 2.2
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks 7.1, 7.2
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczna identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	Piśmiennictwo

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	12
Tab. 2 Odsetek mężczyzn i wiek w badaniach terapii łączonej.....	16
Tab. 3 Pole pod krzywą dla dopasowanych krzywych do PFS w badaniu COMBI-V.....	21
Tab. 4 Wyniki metaanalizy sieciowej dla dabrafenibu w porównaniu z terapią łączoną dla PFS.....	21
Tab. 5 Parametry statystyczne do oceny dopasowania krzywych PFS z badania COMBI-V.....	22
Tab. 6 Parametry rozkładu log-normalnego dla PFS.....	23
Tab. 7 Pole pod krzywą dla dopasowanych krzywych do OS w badaniu COMBI-V.....	27
Tab. 8 Wyniki metaanalizy sieciowej dla dabrafenibu w porównaniu z terapią łączoną dla OS.....	27
Tab. 9 Parametry statystyczne do oceny dopasowania krzywych OS z badania COMBI-V.....	28
Tab. 10 Parametry rozkładu log-normalnego dla OS.....	29
Tab. 11 Koszt terapii łączonej na podstawie deklaracji wnioskodawcy.....	30
Tab. 12 Koszt dawki dabrafenibu (w monoterapii) i wemurafenibu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.....	31
Tab. 13 Dawkowanie porównywanych interwencji.....	31
Tab. 14 Współczynnik względnej intensywności dawki (RDI) .....	32
Tab. 15 Koszt podania leków.....	32
Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.....	32
Tab. 17 Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.....	33
Tab. 18 Koszt II linii.....	34
Tab. 19 Koszt jednostkowy ipilimumabu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia i danych Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie zrefundowanych opakowań.....	34
Tab. 20 Koszt jednostkowy dakarbazyny na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.....	34
Tab. 21 Koszt 1 podania ipilimumabu w ramach hospitalizacji jednodniowej w programie lekowym.....	35
Tab. 22 Koszt 1 podania dakarbazyny w ramach hospitalizacji jednodniowej do chemicznej terapii.....	35

Tab. 23 Koszt diagnostyki w programie lekowym ipilimumabu .....	35
Tab. 24 Koszt diagnostyki w ramach chemioterapii.....	35
Tab. 25 Oszacowanie kosztu stanu po progresji.....	36
Tab. 26 Wycena świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	36
Tab. 27 Wycena punktu w poradni onkologicznej na podstawie kontraktów o środków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.....	37
Tab. 28 Koszt tomografii komputerowej.....	37
Tab. 29 Wycena punktu dla tomografii komputerowej na podstawie kontraktów o środków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.....	37
Tab. 30 Koszt hospitalizacji i teleradioterapii paliatywnej.....	38
Tab. 31 Koszt scyntygrafii kości .....	38
Tab. 32 Wycena punktu dla badań medycyny nuklearnej na podstawie kontraktów o środków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.....	38
Tab. 33 Wycena porady w poradni medycyny paliatywnej na podstawie kontraktów o środków z 6 losowo wybranych oddziałów NFZ.....	39
Tab. 34 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. Św. Wawrzyńca za rok 2012.....	40
Tab. 35 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.....	40
Tab. 36 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	41
Tab. 37 Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wprowadzone do modelu.....	42
Tab. 38 Działania niepożądane ≥3 stopnia zarejestrowane w badaniach klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej spełniające kryterium włączenia.....	42
Tab. 39 Koszt leczenia działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia oszacowany na podstawie zużycia wskazanego przez ekspertów klinicznych.....	43
Tab. 40 Koszt DDD niezłożonego, refundowanego leku przeciwnadciśnieniowego.....	44
Tab. 41 Koszt zabiegu usunięcia zmiany.....	58
Tab. 42 Koszt hospitalizacji z powodu gorączki na podstawie statystyki JGP z 2014 roku .....	58
Tab. 43 Koszt hydrokortyzonu w maści na podstawie obwieszczenia MZ z 26 sierpnia 2015 .....	59
Tab. 44 Koszt antybiotyku w maści na podstawie cen z 5 aptek internetowych w dniu 2015.11.16.....	59
Tab. 45 Publikacje spełniające kryteria włączenia przeglądu użyteczności .....	59

---

Tab. 46 Użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu .....	61
Tab. 47 Współczynniki RDI w analizie wrażliwości .....	62
Tab. 48 Oszacowany koszt stanu po progresji do analizy wrażliwości .....	63
Tab. 49 Oszacowany koszt II linii do analizy wrażliwości .....	64
Tab. 50 Parametry HR dla OS dla porównania dabrafenib vs terapia łączona na potrzeby analizy wrażliwości .....	64
Tab. 51 Parametry rozkładu log-normalnego dla OS: analiza wrażliwości .....	64
Tab. 52 Wyniki scenariusza podstawowego bez uwzględnienia RSS: perspektywa NFZ ..	69
Tab. 53 Wyniki scenariusza podstawowego bez uwzględnienia RSS: perspektywa wspólna .....	69
Tab. 54 Wyniki scenariusza podstawowego z uwzględnieniem RSS: perspektywa NFZ ..	70
Tab. 55 Wyniki scenariusza podstawowego z uwzględnieniem RSS: perspektywa wspólna .....	70
Tab. 56 Cena progowa dla trametynibu: scenariusz podstawowy: analiza z RSS .....	71
Tab. 57 Zmiany wartości ICUR dla analizy wrażliwości względem scenariusza podstawowego .....	72
Tab. 58 Cena progowa trametynibu dla scenariuszy analizy wrażliwości: analiza z RSS ..	74
Tab. 59 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 10 letni .....	76
Tab. 60 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 10 letni .....	76
Tab. 61 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: współczynnik RDI=1 .....	77
Tab. 62 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: współczynnik RDI=1 .....	77
Tab. 63 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów .....	78
Tab. 64 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów .....	78
Tab. 65 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów .....	79
Tab. 66 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów .....	79
Tab. 67 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów .....	80

Tab. 68 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.....	80
Tab. 69 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zmniejszenie kosztu po progresji.....	81
Tab. 70 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zmniejszenie kosztu po progresji.....	81
Tab. 71 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zwiększenie kosztu po progresji.....	82
Tab. 72 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zwiększenie kosztu po progresji.....	82
Tab. 73 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zmniejszenie kosztu II linii.....	83
Tab. 74 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zmniejszenie kosztu II linii.....	83
Tab. 75 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: zwiększenie kosztu II linii.....	84
Tab. 76 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: zwiększenie kosztu II linii.....	84
Tab. 77 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: dolny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia tączona.....	85
Tab. 78 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: dolny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia tączona .....	85
Tab. 79 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: górny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia tączona .....	86
Tab. 80 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: górny przedział 95%CI HR przeżycia całkowitego dla porównania dabrafenib vs terapia tączona .....	86
Tab. 81 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii tączonej.....	87
Tab. 82 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: dolny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii tączonej.....	87
Tab. 83 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: górny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii tączonej.....	88
Tab. 84 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: górny przedział 95%CI dla przeżycia całkowitego terapii tączonej.....	88
Tab. 85 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplana Meiera w okresie badania.....	89

---

Tab. 86 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: przeżycie całkowite na podstawie krzywej Kaplana Meiera w okresie badania.....	89
Tab. 87 Wyniki analizy probabilistycznej.....	90
Tab. 88 Odnaleziona analiza ekonomiczna spełniająca kryteria selekcji .....	97
Tab. 89 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 24.11.2015.....	100
Tab. 90 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 24.11.2015.....	101
Tab. 91 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 24.11.2015.....	102
Tab. 92 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	103
Tab. 93 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 24.11.2015 ..	106
Tab. 94 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 24.11.2015.....	106
Tab. 95 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.....	108
Tab. 96 Dane o skuteczności terapii z badań włączonych do metaanalizy sieciowej.....	115
Tab. 97 Wyniki metaanalizy sieciowej.....	117
Tab. 98 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 1 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.....	125
Tab. 99 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 2 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkaniu ekspertów po wykonaniu ankiety.....	125
Tab. 100 Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie 3 ankiety uzupełnione o opinie wyrażone na spotkania ekspertów po wykonaniu ankiety.....	126
Tab. 101 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	127

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu.....	14
Ryc. 2 Schemat połączenia danych empirycznych i ekstrapolowanych dla PFS i OS w modelu.....	15
Ryc. 3 Przykład modelowania OS w modelu.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Ryc. 4 Sieć dla przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.....	17
Ryc. 5 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem Weibulla na podstawie wyników badania COMBI-V.....	18
Ryc. 6 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem log-logistycznym na podstawie wyników badania COMBI-V.....	18
Ryc. 7 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem log-normalnym na podstawie wyników badania COMBI-V.....	19
Ryc. 8 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla PFS zgodnie z rozkładem Gamma na podstawie wyników badania COMBI-V.....	19
Ryc. 9 Estymator skumulowanej funkcji hazardu Nelsona-Aalena dla dopasowanych krzywych dla PFS na podstawie wyników badania COMBI-V.....	20
Ryc. 10 Krzywe PFS oszacowane przez autorów modelu na podstawie wyników badania COMBI-V (terapia łączona i wemurafenib) oraz metaanalizy sieciowej (pozostałe leki). ..	23
Ryc. 11 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem Weibulla na podstawie wyników badania COMBI-V.....	24
Ryc. 12 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem log-logistycznym na podstawie wyników badania COMBI-V.....	24
Ryc. 13 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem log-normalnym na podstawie wyników badania COMBI-V.....	25
Ryc. 14 Dopasowanie krzywej parametrycznej dla OS zgodnie z rozkładem Gamma na podstawie wyników badania COMBI-V.....	25
Ryc. 15 Estymator skumulowanej funkcji hazardu Nelsona-Aalena dla dopasowanych krzywych dla OS.....	26
Ryc. 16 Krzywe OS oszacowane przez autorów modelu na podstawie wyników badania COMBI-V (terapia łączona i wemurafenib) oraz metaanalizy sieciowej (pozostałe leki). ..	29
Ryc. 17 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS ..	92
Ryc. 18 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	92

---

Ryc. 19 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ z RSS.....	93
Ryc. 20 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej z RSS.....	93
Ryc. 21 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	104
Ryc. 22 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).....	109
Ryc. 23 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na terapii tączonej. Model z efektami losowymi ( $I^2=90,7\%$ ).....	118
Ryc. 24 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z nadciśnieniem 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q, $p=0,04$ ).....	119
Ryc. 25 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na terapii tączonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=35,7\%$ ).....	119
Ryc. 26 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami losowymi (Cochran Q, $p<0,01$ ).....	120
Ryc. 27 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na terapii tączonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=0\%$ ).....	120
Ryc. 28 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z gorączką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q, $p=0,31$ ).....	121
Ryc. 29 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na terapii tączonej. Model z efektami stałymi ( $I^2=39,7\%$ ).....	121
Ryc. 30 Metaanaliza proporcji dla odsetka pacjentów z wysypką 3 lub 4 stopnia na dabrafenibie. Model z efektami stałymi (Cochran Q, $p=0,60$ ).....	122

## PIŚMIE NNICTWO

- <sup>1</sup> Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
- <sup>2</sup> Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012;367:1694-1703.
- <sup>3</sup> Flaherty K, Daud A, Weber JS et al. Updated overall survival (OS) for BRF113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). Journal of clinical oncology 2014;32.
- <sup>4</sup> Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. New England Journal of Medicine 2014;371:1877-1888.
- <sup>5</sup> Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015.
- <sup>6</sup> Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. European journal of cancer 2015;51:833-840.
- <sup>7</sup> Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015;372:30-39.
- <sup>8</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <sup>9</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)
- <sup>10</sup> Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 roku.
- <sup>11</sup> Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- <sup>12</sup> Opinia ekspertów klinicznych udzielona na spotkaniu poświęconym terapii skojarzonej zorganizowanym przez wnioskodawcę w dniu 4 września 2015 roku. Eksperti, którzy wzięli udział w spotkaniu: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- <sup>13</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty DGL o wartości refundacji od stycznia do lipca 2014 <http://wwwnfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-lipiec-2014-r-6498.html>

- [dostęp: 27.08.2015] z 2014 roku <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dl6698.html> [dostęp: 10.08.2015] z erratą <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dl6715.html> [dostęp: 10.08.2015], od stycznia do lipca 2015 roku <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dl6768.html> [dostęp: 16.11.2015].
- <sup>14</sup> Zarządzenie nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015.
- <sup>15</sup> Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014.
- <sup>16</sup> Zarządzenie 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dni 5 grudnia 2014.
- <sup>17</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach z 2015 roku. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 2015.09.14].
- <sup>18</sup> Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014.
- <sup>19</sup> Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2012. [http://wwwwhospicjum.admnia.pl/file/Roczne\\_sprawozdanie\\_merytoryczne\\_z\\_dzialalnosci\\_OPP\\_za\\_2012.php?PHPSESSID=82f5a3956dbe9b6c244b842b6addb883](http://wwwwhospicjum.admnia.pl/file/Roczne_sprawozdanie_merytoryczne_z_dzialalnosci_OPP_za_2012.php?PHPSESSID=82f5a3956dbe9b6c244b842b6addb883) [dostęp: 2014.07.10].
- <sup>20</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r.
- <sup>21</sup> Strona internetowa NFZ. Informator o zawartych umowach w 2014 roku. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 2014.07.10].
- <sup>22</sup> Powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanego. Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
- <sup>23</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <http://nrognfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 2015.09.15].
- <sup>24</sup> Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br J Cancer 2009; 101(3):387-389.
- <sup>25</sup> Delea TE, Am dahl J, Wang A, Am onkar MM, Thabane M. Cost effectiveness of dabrafenib as a first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in Canada. Pharmacoeconomics 2015; 33(4):367-380.
- <sup>26</sup> Analiza ekonomiczna dotycząca do modelu przekazana przez wnioskodawcę.
- <sup>27</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- <sup>28</sup> NICE. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Final appraisal determination <http://www.nice.org.uk/guidance/ta269/documents/melanoma-braf-v600-mutation-positive-unresectable-or-metastatic-vemurafenib-final-appraisal-determination-document2> [dostęp: 2015.08.04].
- <sup>29</sup> NICE. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance 319 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf> [dostęp: 2015.08.04].
- <sup>30</sup> NICE. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Final appraisal determination. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta321/documents/melanoma-braf-v600-unresectable-metastatic-dabrafenib-id605-final-appraisal-determination-document2> [dostęp: 2015.08.04].
- <sup>31</sup> Sebaratnam DF, Anforth R, Fernandez-Penas P. Treatment specific utility-weightings are needed for cost-utility analysis in metastatic melanoma. Br J Dermatol 2015.

- <sup>32</sup> Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar M, Smith HW, Balaramam S, Stapekamp C. COST-UTILITY ANALYSIS OF DABRAFENIB/TRAMETINIB COMBINATION (D+T) FOR BRAFV600 MUTATION-POSITIVE METASTATIC MELANOMA (MM) FROM THE UNITED KINGDOM (UK) NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) PERSPECTIVE. *Value in Health* 17 (2014):A88.
- <sup>33</sup> Lee NR, Lee SH, Kim J, Son SK, Seo HJ, Park DA. COST-UTILITY ANALYSIS OF DABRAFENIB/TRAMETINIB COMBINATION (D+T) FOR BRAFV600 MUTATION-POSITIVE METASTATIC MELANOMA (MM) FROM THE UNITED KINGDOM (UK) NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) PERSPECTIVE. *Value in Health* 17 (2014), Issue 3, Page A71
- <sup>34</sup> pan-Canadian Oncology Drug Review Dabrafenib (Tafinlar) in Combination with Trametinib (Mekinist) for Metastatic Melanoma July 21, 2015 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/ncodr/ncodr\\_tafinlar\\_mekinist\\_mm.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/ncodr/ncodr_tafinlar_mekinist_mm.pdf) [dostęp: 2015.11.24].
- <sup>35</sup> Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, Ademi Z, Dummer R, Pestalozzi BC et al. A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-mutated melanoma in the Swiss setting. *Br J Dermatol* 2015.
- <sup>36</sup> [QWiG. Dabrafenib: benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment). Health Technology Assessment Database 2013.]
- <sup>37</sup> GSK2118436 (dabrafenib) for malignant melanoma: advanced and/or metastatic (stage III or IV), BRAF V600E mutation -firstline. Health Technology Assessment Database 2011.
- <sup>38</sup> GSK1120212 for unresectable or metastatic melanoma, BRAF V600 mutation-positive in adults. Health Technology Assessment Database 2011.
- <sup>39</sup> Dabrafenib and trametinib for treating advance unresectable or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma (ID605). Health Technology Assessment Database 2014.
- <sup>40</sup> Dabrafenib for treating advance unresectable or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma (ID605). Health Technology Assessment Database 2014.
- <sup>41</sup> NIHR HSC. Trametinib in combination with dabrafenib for V600 BRAF positive advanced malignant melanoma? firstline. Health Technology Assessment Database 2012.
- <sup>42</sup> Joppi R, Nachtnebel R. Trametinib for advanced or metastatic BRAF V600E mutation-positive melanoma. Health Technology Assessment Database 2012.
- <sup>43</sup> Semlitsch T, Zengerer A, Jeitler K. Dabrafenib (Tafinlar®) in previously untreated subjects with BRAF mutation-positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma. Health Technology Assessment Database 2013.
- <sup>44</sup> Cirio FN, Bly CA, Perk S, Smolen LJ, Day MA, Klein RW. Modeling annual projected revenue impact of therapy introduction for patients with BRAF V600 metastatic melanoma from a hospital perspective. *Value Health* 2015;18(3):A196.
- <sup>45</sup> Kefford RF. Drug treatment for melanoma: Progress, but who pays? *Med J Aust* 2012; 197(4):198-199.
- <sup>46</sup> Smith NJ, Cordina G, Cheynel J, Blissett D, Beckerman R. Case studies of cost-effectiveness for co-administered branded oncology products: Predictions from an early economic model. *Value Health* 2015; 18(3):A206.
- <sup>47</sup> Crott R, Ali F, Burdette-Radoux S. Cost-utility of adjuvant high-dose interferon alpha therapy in stage III cutaneous melanoma in Quebec. *Value Health*. 2004 Jul-Aug; 7(4):423-32.
- <sup>48</sup> Cormier JN, Xing Y, Ding M, Cantor SB, Salter KJ, Lee JE et al. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(17):2442-2448.

- 49 Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE, Jr., Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery* 2003; 134(4):542-547.
- 50 Barzy V, Atkins MB, Garrison LP, Asukai Y, Kotapati S, Penrod JR. Ipilimumab in 2nd line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 2013; 16(2):202-212.
- 51 Beale S, Dickson R, Bagust A, Blundell M, Dundar Y, Boland A et al. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013; 31(12):1121-1129.
- 52 Bohensky M, Gorelik A, Kim H, Liew D. A Comparison of Three Survival Models to Estimate The Cost-Effectiveness of Cancer Immunotherapy In The Treatment of Advanced Melanoma. *Value Health* 2015; 18(7):A699.
- 53 Bohensky M, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D. A Cost Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared to Ipilimumab for the Treatment of Braf Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value Health* 2015; 18(7):A340.
- 54 Curi P, Vujić I, van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS One* 2014; 9(9):e107255.
- 55 Fleeman N, Bagust A, Beale S, Boland A, Dickson R, Dwan K et al. Dabrafenib for Treating Unresectable, Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutation-Positive Melanoma: An Evidence Review Group Perspective. *Pharmacoeconomics* 2015.
- 56 Grob JJ, Arononkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dumurie R, Mackiewicz A et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13):1389-1398.
- 57 Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Leboneier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12:140.
- 58 Hengge UR, Wallerand A, Stutzki A, Kockel N. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(10):898-907.
- 59 Hillner BE, Agarwala S, Middleton MR. Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(7):1474-1480.
- 60 Li Y, Bare LA, Bender RA, Sminsky JJ, Wilson LS, Devlin JJ et al. Cost Effectiveness of Sequencing 34 Cancer-Associated Genes as an Aid for Treatment Selection in Patients with Metastatic Melanoma. *Mol Diagn Ther* 2015; 19(3):169-177.
- 61 Marriott E, Praet C, Aguiar-Ibanez R, Pellissier J, Xu R, Wang J. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for Unresectable Metastatic Melanoma After Progression with Ipilimumab in England. *Value Health* 2015; 18(7):A453.
- 62 Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997; 80(6):1052-1064.
- 63 Paly V, Colby C, Gilloteau I, Exuzides A, Briggs A. Predictors Of Utility Over Time Among Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma From The Phase 3 Checkmate 066 Trial. *Value Health* 2015; 18(7):A474.
- 64 Sherrill B, Wang J, Kotapati S, Chin K. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. *Br J Cancer* 2013; 109(1):8-13.

- “ Shih V, Ten Haken RM, Bui CT, Tran DN, Ting J, Wilson L. Targeted Therapies Compared to Dacarbazine for Treatment of BRAF(V600E) Metastatic Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Skin Cancer* 2015; 2015:505302.
- “ van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, Eggermont AM. Potential cost-effectiveness of US-guided FNAC in melanoma patients as a primary procedure and in follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(2):660-662.
- “ Latimer NR, Abrams KR, Amankar MM, Stadelkamp C, Swann RS. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching-The BREAK-3 Trial: Dabrafenib Versus Dacarbazine. *Oncologist*. 2015 Jul;20(7):798-805.
- “ McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Garbe C, Testori A, Maio M, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, O'Day SJ, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dréno B, Sosman JA, Flaherty KT, Yin M, Caro J, Cheng S, Trunzer K, Hauschild A. Safety and efficacy of venetrafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):323-32.
- “ Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
- “ Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia z 2014 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-1-1.html> [dostęp: 2015.09.04].