



IGNORANTIA NOCET

Cotellic[®] (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem
w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych
na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka
wykazującego mutację V600 genu *BRAF*

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 23 września 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 23 września 2016 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1219.2016.3.BR. Pierwotnie analiza została zakończona 20 kwietnia 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa	19
5.3. Jakość życia.....	21
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	21
5.3.2. Jakość życia w modelu Markowa	21
6. Technika analityczna.....	23
7. Analiza kosztów.....	24
7.1. Koszty leczenia przed progresją choroby	25
7.1.1. Koszty leków	25
7.1.2. Koszt podania leków i monitorowania.....	29
7.1.3. Koszt leczenia wspomagającego przed progresją choroby	29
7.1.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	31

10.1. Analiza wartości skrajnych	76
11. Analiza progowa	114
12. Ograniczenia i założenia	125
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	127
14. Dyskusja	128
15. Załączniki	130
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	130
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	130
15.1.2. Strategia wyszukiwania	130
15.1.3. Selekcja badań.....	131
15.1.4. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	133
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	137
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	137
15.2.2. Strategia wyszukiwania	137
15.2.3. Selekcja badań.....	139
15.3. Wartości AIC wyznaczone dla poszczególnych dopasowani do danych.....	142
15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	142
15.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	143
16. Spis tabel	146
17. Spis rysunków	152

18. Bibliografia.....	153
------------------------------	------------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRS	centralna retinopatia surowicza
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-żyteczności
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life</i> – kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GGN	górna granica normy
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
IS	istotność statystyczna
KM	krzywa Kaplana-Meiera
KOB	kobimetynib
KOB+WEM	kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MEK	ang. <i>mitogen-activated extracellular signal regulated kinase</i> – kinazy naskórkowego czynnika wzrostu
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość

Skrót	Rozwinięcie
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> – rejestr danych epidemiologicznych
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TToT	ang. <i>time to off treatment</i> – czas do zakończenia leczenia
WEM	wemurafenib

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kobimetynibu (Cotellic®) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym. Obecnie Cotellic® nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy społecznej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W analizie porównano kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem z komparatorem, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. wemurafenibem stosowanym w monoterapii.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem (KOB+WEM) vs wemurafenib stosowany w monoterapii (WEM), co odpowiada wnioskowanemu wskazaniu refundacyjnemu dotyczącemu I linii leczenia.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa otrzymany od Zamawiającego. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych uzyskanych w wyniku badania ankietowego, charakterystyk produktów leczniczych, zapisów wnioskowanego *Programu Lekowego* oraz publikacji naukowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).

[Redacted text block]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów (koszty bezpośrednie medyczne):

- ⊗ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia,
- ⊗ koszty podania leku,
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego,
- ⊗ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

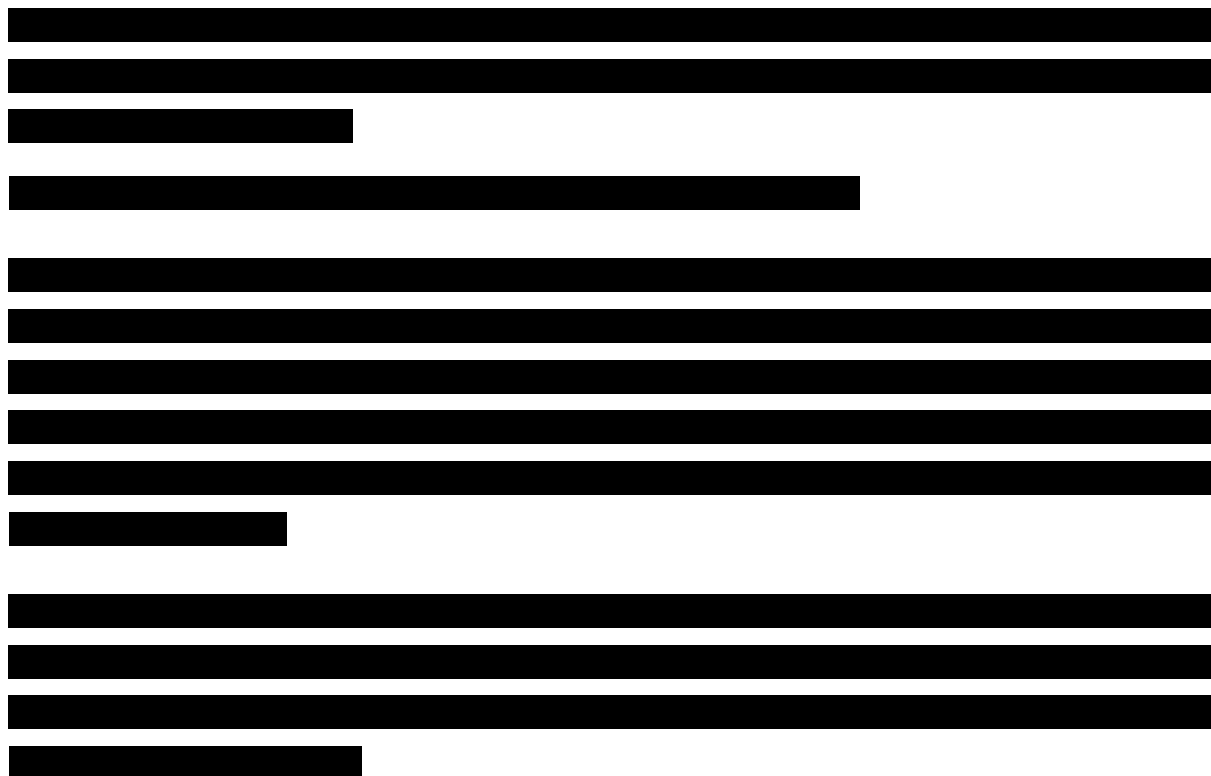
W perspektywie społecznej uwzględniono dodatkową kategorię kosztową - koszty pośrednie.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu KOB+WEM vs WEM:



The table content is completely redacted with black bars.

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

[Redacted content]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie KOB+WEM zamiast WEM jest droższe, co wynika z tego, iż wnioskowana technologia jest terapią dodaną, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla KOB+WEM (a zatem z dłuższego czasu podawania leków).

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu KOB+WEM zamiast WEM są niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE, nieuwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie trzykrotności PKB – należy stwierdzić, że zastosowanie KOB+WEM zamiast WEM jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością oraz opcją efektywną kosztowo.

Finansowanie KOB u uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. Ponadto, finansowanie KOB wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce kobimetynibu (Cotellic®) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, finansowanego w programie lekowym w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Obecnie kobimetynib nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*.

Interwencja:

- ⊕ kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem (KOB+WEM).

Komparatory:

- ⊕ wemurafenib (WEM).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* [27].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [27]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem wskazano wemurafenib stosowany w monoterapii.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez Zamawiającego (model został dostosowany do warunków polskich), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem względem wemurafenibu w monoterapii stosowanych w Polsce, w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [27] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)* [52], dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [60]);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [52].

W analizie uwzględniono również perspektywę społeczną, jako dodatkową względem tych wskazanych w rozporządzeniu o wymaganiach minimalnych (§ 5. ust. 10 pkt 1 oraz § 5. ust.

10 pkt 2), ale możliwą do zastosowania biorąc pod uwagę wytyczne oceny świadczeń opieki zdrowotnej (Zarządzenie Nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r., w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1]).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 52].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 30-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.1. Przeżycie chorych w tym horyzoncie wynosi poniżej 1% w obu ramionach analizy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* [27] wykazano, że terapia KOB+WEM jest skuteczniejsza niż stosowanie WEM w monoterapii.

Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść terapii skojarzonej odnotowano dla średniej zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life* – kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów) w przypadku funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz zmęczenia, bólu, bezsenności i zaparć. Ponadto w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego, bólu, bezsenności i zaparć różnice między grupami są także istotne klinicznie. Dla pozostałych ocenianych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 różnice między grupami nie są istotne statystycznie. W grupie KOB+WEM wykazano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem

wartości początkowej dla bezsenności. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych jest większa w grupie chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do grupy otrzymującej WEM, jednak dla żadnej z ocenianych domen nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zgony ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy stosującej WEM w monoterapii. Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosi 15. W badaniu *coBRIM* w grupie KOB+WEM dla estymacji czasu wynoszącej 12 i 24 miesiące w grupie KOB+WEM wykazano istotne statystycznie oraz istotne klinicznie wydłużenie OS w porównaniu do grupy otrzymującej WEM. W grupie KOB+WEM odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 35% (12 miesięcy) i 30% (24 miesiące). Dla estymacji czasu wynoszącej 24 miesiące znamienne statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść grupy badanej dla czasu przeżycia całkowitego wykazano także w przypadku chorych, u których stężenie LDH (ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenaza mleczanowa) nie przekraczało wartości GGN (górną granicę normy). Dla wszystkich ocenianych okresów obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia ogółem było znamienne statystycznie wyższe w grupie KOB+WEM (dla oceny w 12 i 24 miesiącu wartość NNT nie przekroczyła 10).

W przypadku PFS dla estymacji czasu wynoszącej 9 i 12 miesięcy odnotowano istotną klinicznie i statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy KOB+WEM, a zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu dla podanych czasów estymacji w grupie KOB+WEM wynosiło odpowiednio 49% i 42%. Należy zauważyć, że dla estymacji czasu wynoszącej 12 miesięcy w przypadku wyniku ogółem oraz podgrupy kobiet, chorych <65 r.ż., mieszkańców Australii, Nowej Zelandii lub Izraela, chorych, u których stan sprawności wynosił 0, chorych, u których stężenie LDH wynosiło <GGN, chorych stosujących terapię adjuwantową, chorych, u których występował nieresekcyjny (IIIc) lub przerzutowy (M1a lub M1b) czerniak oraz chorych, u których występowała mutacja V600K, PFS w grupie KOB+WEM przekracza rok. Progresja choroby lub zgon w przypadku oceny ogółem (ocena badacza oraz ocena niezależnego ośrodka) i zdecydowanej większości analizowanych podgrup występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM względem chorych w grupie WEM, a niskie wartości NNT tj. nieprzekraczające 10, oznaczają dużą siłę interwencji.

ORR zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca jak i dla okresu 14,2 miesiąca jest istotnie statystycznie wyższy u chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do chorych otrzymujących WEM (wartość NNT wynosiła 5). Istotną statystycznie przewagę grupy badanej wykazano także dla częstości występowania CR (tylko dla okresu obserwacji wynoszącego

7,3 miesiąca), PR oraz SD. W przypadku oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie, dłuższą medianę odnotowano w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM (odpowiednio około 13 i 9 miesięcy). Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla tego punktu końcowego nie było jednak możliwe.

Analiza skuteczności KOB+WEM względem WEM stosowanego w ramach monoterapii wykazała znamienne przewagę terapii skojarzonej dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

W tabeli poniżej znajduje się zestawienie median czasu dla OS i PFS w poszczególnych ramionach.

Tabela 1.
Zestawienie wartości OS i PFS dla WEM i KOB+WEM

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Estymacja czasu	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N		
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	OS	9 mies.	n/o (b/d)	247	n/o (b/d)	248	0,65 (0,42; 1,00)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	OS	12 mies.	n/o (20,7; n/o)	247	17,0 (15,0; n/o)	248	0,65 (0,49; 0,87)	TAK
<i>coBRIM</i> (dane od Zamawiającego)	OS	24 mies.	22,3 (20,3; n/o)	247	17,4 (15,0; 19,8)	248	0,70 (0,55; 0,90)	TAK
Ocena według badacza								
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	PFS	9 mies.	9,9 (9,0; n/o)	247	6,2 (5,6; 7,4)	248	0,51 (0,39; 0,68)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)		12 mies.	12,3 (9,5; 13,4)		7,2 (5,6; 7,5)			
Ocena niezależnego ośrodka								
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	PFS	9 mies.	11,3 (8,5; n/o)	247	6,0 (5,6; 7,5)	248	0,60 (0,45; 0,79)	TAK

5.2. Profil bezpieczeństwa

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w przypadku następujących kategorii zdarzeń: zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze,

zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Częstość występowania istotnego klinicznie zdarzenia tj. wydłużenia odcinka QT była niska i porównywalna w obu grupach.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy KOB+WEM wykazano dla częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry i rogowiaka kolczystokomórkowego (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca), hiperkeratozy ogółem i hiperkeratozy w 1., 2. i 3. stopniu nasilenia, a także dla łysienia w 1. i 2. stopniu nasilenia. Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy KOB+WEM wykazano w przypadku częstości występowania CRS (centralna retinopatia surowicza) (ogółem oraz w 1., 2. i 3. stopniu nasilenia), chorioretinopatii (ogółem oraz w 1. i 2. stopniu nasilenia), odwarstwienia siatkówki (ogółem oraz w 1., 2. i 3. stopniu nasilenia) oraz odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki ogółem. Należy jednak zauważyć, że inhibitory MEK są związane z występowaniem zaburzeń oka należących do kategorii CRS, a większość przypadków CRS odnotowanych w badaniu *coBRIM* była klinicznie bezobjawowa lub powodowała umiarkowane obniżenie ostrości widzenia. Również nadwrażliwość na światło (ogółem, w 1., 3. oraz w ≥ 3 . stopnia) występowała istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie badanej względem chorych w grupie kontrolnej. Jednakże CRS oraz nadwrażliwość na światło w większości przypadków ustąpiły bez konieczności zastosowania leczenia, po zmniejszeniu dawki KOB lub po czasowym przerwaniu podawania kobimetynibu i wemurafenibu.

Istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy kontrolnej występowały także: biegunka o 1. i 3. stopniu nasilenia, nudności o 1. stopniu nasilenia oraz wymioty o 1. stopniu nasilenia, zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej ogółem, zwiększone stężenie AspAT ogółem i w 3.- 4. stopniu nasilenia, zwiększone stężenie ALAT ogółem oraz 3. stopnia, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej (wszystkie analizowane stopnie nasilenia w obu okresach obserwacji) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej o 2. stopniu nasilenia. Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej jest rozpoznany zagrożeniem związanym ze stosowaniem inhibitorów MEK. W badaniu *coBRIM* większość przypadków zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej miała jednak 1. lub 2. stopień nasilenia i były to zdarzenia, które szybko ustąpiły.

Analiza profilu bezpieczeństwa KOB+WEM wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania KOB+WEM i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem jest akceptowalny. W analizie ekonomicznej uwzględniono działania niepożądane III i IV stopnia, które okazały się istotne statystycznie w porównaniu KOB+WEM vs WEM, a ich koszt leczenia jest niezerowy, tzn. konieczne jest stosowanie dodatkowych leków lub pobyt w szpitalu. Działania, których koszt leczenia został wyceniony i uwzględniony w analizie to: biegunka, hiperkeratoza, odwarstwienie siatkówki, rak kolczystokomórkowy skóry i rogowiak kolczystokomórkowy.

5.3. Jakość życia

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie 14 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.4.

5.3.2. Jakość życia w modelu Markowa

W celu odnalezienia wartości jakości życia chorych we wnioskowanym wskazaniu, odpowiadającym stanom przyjętym w modelu wykonano przegląd systematyczny literatury w poszukiwaniu publikacji raportujących te wartości. Odnalezione publikacje opisano w rozdziale 15.1. Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach*) [42]. EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego,

ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach. W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *BREAK-3* (odnalezionym w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym) [39], w którym jakość życia badano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ - 5D oraz w którym rozpatrzono stany uwzględnione w modelu. Badanie zostało wybrane ze względu na fakt raportowania wartości EQ-5D dla stanów chorego, które odpowiadają stanom przyjętym w modelu. Badanie *BREAK-3* prezentuje wartości dla grupy chorych poddanych terapii dabrafenibem (podobnie jak oceniany WEM jest lekiem przynależącym do grupy inhibitorów BRAF).

W modelu w stanie PFS (brak progresji choroby) dla obu porównywanych interwencji przyjęto wartość użyteczności stanu zdrowia na poziomie 0,770. Dla stanu PPS (progresja choroby), zarówno w ramieniu KOB+WEM, jak i w ramieniu WEM przyjęto wartość użyteczności na poziomie 0,680.

Alternatywnie (w analizie wrażliwości) wykorzystano wartości jakości życia chorych z publikacji *Beusterien 2009* [3]. W badaniu do pomiaru jakości życia chorych na zaawansowanego czerniaka wykorzystano metodę loterii (ang. *standard gamble*). Oszacowane wartości jakości życia chorych pochodzące z tej publikacji były najczęściej wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych, które odnaleziono w przeprowadzonym przeglądzie literatury (rozdział 15.1). W badaniu raportowano jakość życia chorych, którzy uzyskali częściową remisję choroby. Wielkości te wraz z odsetkami chorych, którzy uzyskali remisję w ramieniu interwencji oraz komparatora zaczerpnięte z publikacji *Larkin 2014* [30] zostały uwzględnione podczas

wyznaczania jakości życia dla stanu PFS. Pozwoliło to na uwzględnienie wpływu wystąpienia remisji choroby na jakość życia chorych. Wartość jakości życia dla stanu po progresji choroby przyjęto zgodnie z publikacją *Beusterien 2009* [3]. Wykorzystane wartości zestawiono w poniższej tabeli. Wartości wyznaczono w nawiązaniu do różnych populacji dla jakich było przeprowadzone wspomniane badanie. W analizie wrażliwości uwzględniono wszystkie 3 warianty.

Tabela 2.
Jakość życia wyznaczona w oparciu o publikację *Beusterien 2009*

Poszczególne stany modelu	QoL oszacowanie w oparciu o populację łączną (Beusterien_2009_V1)	QoL oszacowanie w oparciu o populację Australijską (Beusterien_2009_V2)	QoL oszacowanie w oparciu o populację Brytyjską (Beusterien_2009_V3)
PFS KOB+WEM	0,85	0,88	0,82
PFS WEM	0,84	0,87	0,81
████████████████████	████	████	████
Progresja KOB+WEM	0,52	0,47	0,49
Progresja WEM	0,52	0,47	0,49

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*¹ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [52, 58].

¹ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* [1, 52], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

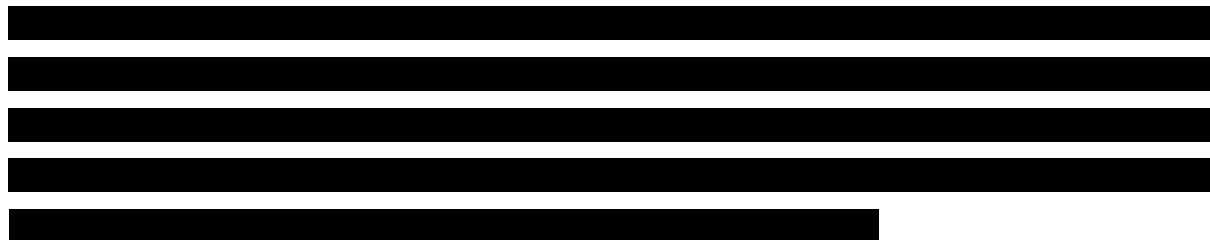
W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza wnioskowanego Programu lekowego), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych. Ze względu na strukturę modelu zostały one zgrupowane względem określonych stanów:

- ⊗ koszty leczenia przed progresją choroby:
 - ⊗ koszty leków,
 - ⊗ koszty podania leków i monitorowania,
 - ⊗ koszty leczenia wspomagającego,
 - ⊗ koszty zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia po progresji choroby:
 - ⊗ koszt terapii ipilimumabem,
 - ⊗ koszt chemioterapii,
 - ⊗ koszt BSC.

W perspektywie społecznej uwzględniono dodatkową kategorię kosztową - koszty pośrednie.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych uzyskanych w wyniku badania ankietowego przeprowadzonego wśród wiodących ekspertów klinicznych. Charakterystyk produktów leczniczych (ChPL), zapisów wnioskowanego *Programu Lekowego* oraz publikacji naukowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). XXXXXXXXXX



Szczegółowe referencje do wykorzystanych materiałów przedstawione zostały w kolejnych podrozdziałach rozdziału 7.

Szczegółowy sposób oceny kosztów pośrednich przedstawiono w rozdziale 7.3.

7.1. Koszty leczenia przed progresją choroby

7.1.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawek oraz cen jednostkowych poszczególnych leków.

7.1.1.1. Dawkowanie leków

KOBIMETYNIB+WEMURAFENIB

Na podstawie ChPL Cotellic® [7] określono, że kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* podawany jest w dawce dobowej równej 60 mg (3 tabletki po 20 mg podawane jednorazowo). Lek jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka powinna być przyjmowana przez 21 kolejnych dni (od pierwszego do dwudziestego pierwszego dnia cyklu), po których następuje siedmiodniowa przerwa (dni od 22 do 28 - przerwa w leczeniu). Kolejny cykl leczenia produktem Cotellic® powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu [7, 16]. Każde opakowanie leku Cotellic® zawiera 63 tabletki zawierających 20 mg KOB każda. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Szczegółowe informacje na temat dawkowania wemurafenibu znajdują się w ChPL Zelboraf® [11]. Każde opakowanie WEM zawiera 56 tabletek zawierających 240 mg WEM każda.

Analogiczne dawkowanie leków było stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* [27]. Ponadto schemat dawkowania Zelboraf® + Cotellic® we wnioskowanym *Programie lekowym* [27] prowadzony jest zgodnie z charakterystykami tych produktów leczniczych. Należy zaznaczyć, że chorzy mogą przyjmować zredukowane dawki KOB i WEM. Redukcja dawki ma na celu ograniczenie występowania niektórych zdarzeń niepożądanych.

WEMURAFENIB

W przypadku stosowania monoterapii zalecana dawka produktu leczniczego Zelboraf® podobnie jak w przypadku terapii skojarzonej KOB+WEM wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Dawkowanie to jest zgodne z aktualnym programem lekowym leczenia czerniaka wemurafenibem [44].

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podobnie jak w przypadku terapii skojarzonej możliwa jest redukcja dawki, która ma na celu ograniczenie występowania niektórych zdarzeń niepożądanych. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i/lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.

W związku z tym w wariantach podstawowych analizy wykorzystano średnie dawki KOB i WEM w ramieniu interwencji oraz WEM w ramieniu komparatora, jakie przyjmowali chorzy z badania *coBRIM* [49]. Wspomniane wielkości przeciętnych dawek KOB i WEM zestawia poniższa tabela.

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej (na podstawie *coBRIM*)

W analizie wrażliwości testowano jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało przyjęcie dawkowania zgodnego z ChPL (bez uwzględnienia możliwości redukcji dawki). Dawkowanie zgodne z ChPL zestawia poniższa tabela

Tabela 4.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie wrażliwości

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Dawka leku w cyklu 28 dniowym (mg)
Kobimetynib	60	1 260
Wemurafenib (zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z kobimetynibem)	1 920	53 760

7.1.1.2. Ceny leków

KOBIMETYNIB

Obecnie kobimetynib nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie uwzględniono finansowanie KOB w ramach programu lekowego. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.4.) [58].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 6.).

Tabela 5.
Ceny opakowania leku Cotellic® uwzględnione w analizie (PLN)

WEMURAFENIB

Wemurafenib jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” w opakowaniu zawierającym 56 tabletek o dawce 240 mg i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [44].

Tabela 6.
Koszt opakowania leku Zelboraf® uwzględniony w analizie (PLN)

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

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz kosztów leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dobową dawkę oraz w cyklu leczenia (4 tygodnie). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

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

7.1.2. Koszt podania leków i monitorowania

Założono, że kobimetynib i wemurafenib będzie wydawany chorym raz w miesiącu (w przybliżeniu odpowiada to jednemu cyklowi leczenia) w ramach porady ambulatoryjnej

związanej z wykonaniem programu, co jest zasadne z uwagi na fakt, że oba leki dostępne są w postaci tabletek. Wycenę punktową ustalono na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ [68], a wartość jednego punktu uwzględniono na podstawie Informatora o umowach NFZ [22]. Wycenę kosztu podania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt podania leków w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
Porada ambulatoryjna związana z wykonaniem programu	2,00	52,00	104,00

W celu wyznaczenia miesięcznego kosztu monitorowania uwzględniono wycenę z Katalogu ryczałtów w programach lekowych z Załącznika nr 2 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ [68]. Z uwagi na fakt, że monitorowanie chorych w ramach programu lekowego leczenia WEM [44] oraz wnioskowanego *Programu lekowego* [16] nie różni się znacząco przyjęto, że koszt monitorowania chorych leczonych KOB+WEM będzie taki sam jak dla leczonych WEM.

Tabela 9.
Koszt monitorowania w programie lekowym

Świadczenie	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt roczny (PLN)	Koszt miesięczny (PLN)
Diagnostyka w programie lekowym leczenia czerniaka skóry	101,44	5 274,88	404,37

7.1.3. Koszt leczenia wspomagającego przed progresją choroby

Na podstawie danych zebranych wśród ekspertów klinicznych [27] wyznaczono odsetki chorych stosujących dane technologie medyczne w ramach leczenia wspomagającego przed progresją choroby. Odsetki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Odsetek chorych stosujących dane leczenie BSC

Świadczenie	Odsetek chorych (%)
...	...
...	...
...	...
...	...
...	...

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

Dokładniejsze informacje na temat stosowanych technologii i ich wycen znajdują się w rozdziale 7.2.3 dotyczącym leczenia BSC po progresji choroby.

W tabeli poniżej znajduje się tygodniowy koszt leczenia wspomagającego oraz tygodniowy koszt leczenia wspomagającego przed progresją choroby przemnożony przez odsetki chorych stosujących daną technologię medyczną w ramach BSC.

Tabela 11.
Tygodniowy koszt leczenia wspomagającego przed progresją choroby

7.1.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Działania i zdarzenia niepożądane występujące w wyniku podania KOB+WEM oraz stosowania WEM określone zostały na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [27]. W wariacie podstawowym analizy uwzględniono tylko zdarzenia III i IV stopnia różniących istotnie statystycznie porównywane technologie. Koszt zdarzeń niepożądanych obliczano z uwzględnieniem częstości raportowanych zdarzeń. Częstość występowania danych zdarzeń niepożądanych różniących analizowane interwencje przyjęto na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [27]. Dodatkowo a analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki będzie miało uwzględnienie częstości występowania działań niepożądanych. Zgodnie z danymi zawartymi w *Analizie klinicznej* [27] działania niepożądane były raportowane w dłuższym horyzoncie obserwacji niż zdarzenia nieporządne. W ramach analizy wrażliwości do działań niepożądanych dodano również wycenę krwotoku².

² Pomimo braku istotności statystycznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem jest to działanie niepożądane występujące bardzo często w ramieniu interwencji i jego koszt jest znaczący, wobec tego uznano za zasadne uwzględnienie tego działania niepożądane (stopień 3 i 4) w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 12.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla terapii skojarzonej KOB+WEM i dla komparatora WEM w analizie podstawowej

Zdarzenie niepożądane	KOB+WEM	WEM
Rak kolczystokomórkowy skóry st. 3	2,36%	11,30%
Rogowiak kolczystokomórkowy st. 3	0,79%	7,53%
Centralna retinopatia surowicza st. 3	2,43%	0,00%
Odwartwienie siatkówki st. 3	1,97%	0,00%
Biegunka st. 3	6,30%	0,00%
Nadwrażliwość na światło st. 3	3,15%	0,00%
Hiperkeratoza st. 3	0,00%	2,09%
Zwiększone stężenie AspAT st. 3	8,27%	1,67%
Zwiększone stężenie ALAT st. 3	11,02%	5,86%
Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej st. 3	6,69%	0,00%
Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej st. 4	3,54%	0,00%

Tabela 13.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla terapii skojarzonej KOB+WEM i dla komparatora WEM w analizie wrażliwości

Zdarzenie niepożądane	KOB+WEM	WEM
Rak kolczystokomórkowy skóry st. 3	2,36%	11,30%
Rogowiak kolczystokomórkowy st. 3	1,18%	8,37%
Centralna retinopatia surowicza st. 3	0,00%	0,00%
Odwartwienie siatkówki st. 3	2,36%	0,00%
Biegunka st. 3	6,30%	0,00%
Nadwrażliwość na światło st. 3	3,15%	0,00%
Hiperkeratoza st. 3	0,00%	2,09%
Zwiększone stężenie AspAT st. 3	8,27%	1,67%
Zwiększone stężenie ALAT st. 3	11,02%	5,86%
Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej st. 3	6,69%	0,00%
Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej st. 4	3,54%	0,00%
Krwotok	1,18%	0,84%

Koszty całkowite terapii zaprezentowane w tym podrozdziale pokazane są z uwzględnieniem długości leczenia konkretnych zdarzeń niepożądanych. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podsumowano w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono natomiast w kolejnych podrozdziałach opracowania.

Tabela 14.
Podsumowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)

Zdarzenie niepożądane	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Rak kolczystokomórkowy skóry st. 3	██████	██████
Rogowiak kolczystokomórkowy st. 3	██████	██████
Centralna retinopatia surowicza st. 3	0,00	0,00
Odwartwienie siatkówki st.3	298,34	298,34
Biegunka st.3	3,78	7,56
Nadwrażliwość na światło st. 3	0,00	0,00
Hiperkeratoza st. 3	152,09	152,09
Zwiększone stężenie AspAT st. 3	0,00	0,00
Zwiększone stężenie ALAT st. 3	0,00	0,00
Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej st. 3	0,00	0,00
Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej st. 4	0,00	0,00

7.1.4.1. Biegunka

W przypadku wystąpienia biegunki, należy stosować środki przeciwbiegunkowe. Typowym leczeniem przeciwbiegunkowym jest stosowanie loperamidu. Procedura leczenia została zaczerpnięta z Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Yevroy® [2]. Należy przez 6 dni stosować loperamid w dawce 10 mg na dobę. W aktualnym *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia* [44] jest tylko jeden lek refundowany zawierający substancję czynną: loperamid.

Tabela 15.
Koszt leczenia biegunki w perspektywie NFZ i wspólnej

Substancja	Dawkowanie	Dawka dobową (mg)	Długość leczenia (dni)	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Loperamidi hydrochloridum	10 mg/dobę przez 6 dni	10,00	6,00	3,78	7,56

7.1.4.2. Hiperkeratoza

Hiperkeratozą nazywamy nadmierne zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry. Sposób leczenia jest zależny od rodzaju hiperkeratozy i możliwej przyczyny. Zidentyfikowano następujące możliwości leczenia hiperkeratozy: krioterapię, laseroterapię, radykalne wycięcia zmian skóry [21]. Ostatecznie w analizie podstawowej sugerując się wysokim stopniem zaawansowania hiperkeratozy, uwzględniono wycenę radykalnych wycięć skóry o średnicy powyżej 4 cm. Wyceny punktowe określono na podstawie Załącznika nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [65]. Wartość jednego punktu wyliczono na podstawie Informatora o umowach [22]. Pozostałe koszty włączono do analizy wrażliwości.

Tabela 16.
Koszt leczenia hiperkeratozy w perspektywie NFZ i wspólnej

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Krioterapia	6,50	10,14	65,91
Laseroterapia	6,50	10,14	65,91
Radykalne wycięcie pojedynczej zmiany skóry, średnica wycięcia do 4,0 cm	6,50	10,14	65,91
Radykalne wycięcie pojedynczej zmiany skóry, średnica wycięcia powyżej 4,0 cm	15,00	10,14	152,09
Radykalne wycięcie powyżej 4 zmian skóry	20,00	10,14	202,79

7.1.4.3. Odwarstwienie siatkówki

W analizie założono, że koszt leczenia odwarstwienia siatkówki jest rozliczny w ramach świadczenia: odwarstwienie siatkówki przy leczeniu fotokoagulacją (laser). Na podstawie

Załącznika 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [65] określono jego wycenę punktową, a wartość jednego punktu zaczerpnięto z Informatora o umowach [22]. Dodatkowo w analizie wrażliwości rozpatrzono wycenę grupy JGP B81 - duże zabiegi na siatkówce. Przyjęcie takiego założenia oparto na podstawie informacji zawartych w statystykach JGP o zakresach wykonywanych świadczeń w ramach tej grupy.

Tabela 17.

Koszt leczenia odwarstwienia siatkówki w perspektywie NFZ i wspólnej

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Odwarstwienie siatkówki - leczenie fotokoagulacja (laser)	36,00	8,29	298,34

Tabela 18.

Alternatywny koszt leczenia odwarstwienia siatkówki na podstawie statystyk JGP

Nazwa grupy	Średnia wartość grupy (PLN)
B81 duże zabiegi na siatkówce	5 026,14

7.1.4.4. Rak i rogowiak kolczystokomórkowy skóry

W przypadku określenia kosztu leczenia raka i rogowiaka kolczystokomórkowego wybrano trzy grupy JGP ze względu na obecność rozpoznań C44.0-C44.9 w danej grupie. Wybrane grupy to: JGP J32 Duże zabiegi skórne, JGP J33 Średnie zabiegi skórne i JGP J47 Duże guzy skóry. Odsetki chorych rozliczanych w ramach wymienionych grup JGP zebrano podczas ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Ze względu na to, iż grupa JGP J32 ma najwyższą wycenę, to uwzględniono ją w analizie wrażliwości jako wariant maksymalny.

Tabela 19.
Koszt leczenia raka kolczystokomórkowego skóry

Tabela 20.
Koszt leczenia raka kolczystokomórkowego

7.1.4.1. Krwotok

Na potrzebę analizy wrażliwości wykonano wycenę krwotoku w stopniu 3 i 4. Wyceny dokonano na podstawie grupy F66 krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze. Wycenę przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21.
Koszt leczenia krwotoku

Świadczenie	Średnia wartość grupy (PLN)
F66 KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO - LECZENIE ZACHOWAWCZE	1 324,65

7.1.4.2. Pozostałe zdarzenia niepożądane

Koszty leczenia pozostałych zdarzeń niepożądanych zostały pominięte w analizie z następujących względów:

- ⊗ W przypadku nadwrażliwości na światło stopnia ≥ 3 należy przerwać leczenie kobimetynibem i wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1 . Leczenie może zostać wznowione bez zmiany dawkowania kobimetynibu [7]. Dawka wemurafenibu powinna być zmniejszona zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy zalecić wszystkim pacjentom unikanie ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia wemurafenibem. Podczas przyjmowania produktu leczniczego, w celu ochrony przed poparzeniami słonecznymi pacjenci powinni nosić odzież ochronną oraz stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony ultrafiolet A (UVA)/ultrafiolet B (UVB) oraz balsamy do ust (wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej ≥ 30), kiedy przebywają na zewnątrz [11]. W związku z powyższymi zaleceniami koszt leczenia przyjęto w analizie jako zerowy.
- ⊗ Retinopatię surowiczą można opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia [7] z tego powodu nie uwzględniono kosztu leczenia retinopatii w modelu.
- ⊗ Zwiększone stężenia ALAT i AspAT zalicza się do nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby. Aby poprawić wyniki stężeń ALAT i AspAT należy zmienić dawkowanie kobimetynibu [7] i wemurafenibu [11]. Brak potrzeby dodatkowego leczenia implikuje zerowy koszt danego działania niepożądanego.
- ⊗ Wykazano istotną statycznie różnicę w występowaniu następujących działań niepożądanych: gorączki, odwodnienia i hipofosfatemii. Działania te uwzględniano tylko w analizie wrażliwości. Ze względu na potencjalnie marginalny wpływ leczenia tego działania niepożądanego na wyniki analizy nie uwzględniono jego wyceny.

7.2. Koszty leczenia po progresji choroby

Na podstawie wyników badań włączonych do *Analizy klinicznej* określono, że chorzy w przypadku braku powodzenia terapii poddawani są często kilku, a nawet kilkunastu terapiom [19]. W związku z tym faktem oraz w oparciu o wyniki badania ankietowego przyjęto, że po wystąpieniu progresji leczenia chorzy będą skierowani na leczenie następującymi technologiami medycznymi:

- ⊗ Ipilimumab;
- ⊗ Chemioterapia;
- ⊗ BSC.

W poniższej tabeli na podstawie informacji zebranych od ekspertów przedstawiono odsetki chorych stosujących leczenie wyżej wymienionymi technologiami. Alternatywnie w analizie wrażliwości zbadano jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało założenie, że wszyscy chorzy po progresji otrzymują terapię ipilimumabem lub chemioterapię, lub przechodzą w 100% na najlepsze leczenie wspomagające. Przyjęto, że druga linia leczenia nie zależy od leczenia pierwszej linii.

Tabela 22.
Odsetek chorych leczonych daną technologią po progresji choroby

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

7.2.1. Koszt terapii ipilimumabem

Na podstawie danych zawartych w programie lekowym [44] leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem czas trwania terapii w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści może trwać do 10 tygodni, w tym 4 podania dawki 3mg/kg w tygodniach 1., 4., 7. i 10. Koszt leku wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [44]. Ponieważ lek jest dostępny w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego doliczono koszt porady ambulatoryjnej w wysokości 104 PLN za każde podanie leku [68]. Koszt monitorowania terapii wyznaczono z Zarządzenia Prezesa NFZ [63]. Ostatecznie do analizy włączono sumaryczny koszt terapii w wysokości 373 246,56 PLN.

Tabela 23.
Wycena terapii ipilimumabem

Substancja	Czas trwania terapii (tygodnie)	Tygodniowy koszt leku (PLN)	Koszt leku w terapii (PLN)	Liczba świadczeń w związku z podaniem leku	Koszt podania leku (PLN)	Koszt monitorowania terapii (PLN)	Sumaryczny koszt terapii (PLN)
Ipilimumab	10,00	37 256,11	372 561,08	4,00	416,00	269,47	373 246,56

7.2.2. Koszt chemioterapii

Na podstawie danych zebranych podczas ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów wyznaczono najczęściej stosowane schematy chemioterapii w leczeniu po progresji choroby. W celu określenia dokładnego kosztu poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład określonych schematów chemioterapii (w ramach Obwieszczenia MZ dostępnych jest często kilka, kilkanaście prezentacji danego leku) wykorzystano dane refundacyjne NFZ do ustalenia udziałów poszczególnych prezentacji leków w ramach danej substancji czynnej. Następnie przy pomocy określonych udziałów oraz aktualnego Obwieszczenia MZ [44] obliczono średnią cenę za 1 mg danej substancji. W przypadku lomustyny, substancji czynnej wchodzącej w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski, przyjęto wycenę z Załącznika nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r (import docelowy) [66]. Jako wartość jednego punktu przyjęto 52 PLN.

Tabela 24.
Koszt lomustyny

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość pkt (PLN)	Koszt 1 mg (PLN)
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Lomustinum) 100 mg	2,87	52,00	1,49

Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące odsetka stosowanych schematów chemioterapii na podstawie danych zebranych od ekspertów.

Tabela 25.
Odsetek chorych leczonych daną technologią po progresji choroby

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

Do analizy ekonomicznej włączono tylko koszty leczenia chemioterapiami, których odsetek wynosi powyżej 5%. Na podstawie informacji zawartych w Załączniku do zarządzenia Prezesa NFZ Nr 36/2004 [62] oraz publikacji *Bois 2003* [18] wyznaczono schematy dawkowania.

Tabela 26.
Schematy dawkowania chemioterapii użyte w analizie

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

* I.V. (*fac. intra vene/intravenosus*) - dożylnie;

** P.O. (*fac. per os*) - doustnie;

*** AUC 7,5 na podstawie *Bois 2003* [19] to 550 mg/m².

Przyjęto, iż podanie chemioterapii odbywa się w ramach porad ambulatoryjnych związanych z chemioterapią [66]. Przy użyciu danych z aktualnego *Obwieszczenia MZ* [44] wyznaczono tygodniowe koszty stosowania chemioterapii, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Koszt tygodniowy poszczególnych chemioterapii

Na podstawie wyznaczonych udziałów i kosztów wyliczono średni tygodniowy koszt chemioterapii po progresji choroby.

Tabela 28.
Koszt tygodniowy chemioterapii ważony udziałami

Chorzy z populacji docelowej wymagają monitorowania postępów choroby. Koszty świadczeń z tym związanych w przypadku chorych, którzy zakwalifikowali się do programu lekowego są rozliczane ryczałtowo. W przypadku chorych, którzy otrzymują chemioterapię lub pozostają pod najlepszą opieką standardową, koszty monitorowania chorego są naliczane odrębnie w zależności od ilości świadczeń jakie dany chory pobiera. Dane dotyczące ilości poszczególnych świadczeń w miesiącu jaką pobiera przeciętny chory leczony chemioterapią uzyskano w wyniku przeprowadzenia ankiety wśród ekspertów klinicznych. Zgromadzone informacje prezentuje poniższa tabela.

Tabela 29.
Przeciętna miesięczna częstość korzystania z poszczególnych świadczeń przez chorych poddanych chemioterapii

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

Wycenę punktową świadczenia wraz z nazwą zarządzenia na podstawie, którego przyjęto wyceny punktowe świadczeń zestawiono w poniższej tabeli. Wartość jednego punktu (PLN) wyznaczono korzystając z Informatora o umowach NFZ [22]. Dla każdego produktu kontraktowanego wybrano losowo trzy Oddziały Wojewódzkie, następnie w każdym z Oddziałów wybrano losowo trzech Świadczeniodawców z których zebrano dane dotyczące wartości jednego punktu w PLN. Dla każdego produktu zsumowano liczbę i kwotę kontraktu z wybranych wcześniej Świadczeniobiorców, skąd wyliczono średnią cenę produktu. Wyceny świadczeń wyznaczone na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ dostosowano do wskazań ekspertów klinicznych.

Tabela 30.
Wyceny punktowe oraz wyceny wartości jednego punktu dla poszczególnych świadczeń

Świadczenie	Wycena punktowa	Rodzaj świadczenia	Koszt jednego punktu (PLN)	Koszt jednego świadczenia (PLN)	Referencja
Tomografia komputerowa TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	18,00	Badania tomografii komputerowej	8,15	146,68	Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	25,00	Badania tomografii komputerowej	8,15	203,72	Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	30,00	Badania tomografii komputerowej	8,15	244,46	Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Rezonans magnetyczny MR: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	45,00	Badania rezonansu magnetycznego	8,44	379,81	Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Rezonans magnetyczny MR: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	60,00	Badania rezonansu magnetycznego	8,44	506,42	Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
PET-CT	Świadczenie	n/d	3 300,00	3 300,00	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2013 r.
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42,00	Badania medycyny nuklearnej	9,27	389,49	Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Biopsja kości – inne kości (miednica)	20,00	Świadczenia w zakresie onkologii	10,14	202,79	Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

Świadczenie	Wycena punktowa	Rodzaj świadczenia	Koszt jednego punktu (PLN)	Koszt jednego świadczenia (PLN)	Referencja
Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10,00	Leczenie szpitalne	52,00	520,00	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	3,00	Leczenie szpitalne	52,00	156,00	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Kompleksowa porada ambulatoryjna	3,00	Leczenie ambulatoryjne	52,00	156,00	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Porada ambulatoryjna	2,00	Leczenie ambulatoryjne	52,00	104,00	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Wizyta u onkologa	2,00	Leczenie ambulatoryjne	52,00	104,00	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Wizyta u dermatologa	2,00	Leczenie ambulatoryjne	52,00	104,00	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

W wariantcie podstawowym przyjęto, że tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (RM) będą wykonywane tylko dla części ciała jaką jest głowa (założenia dokonano w oparciu o opinię eksperta klinicznego). Przyjęto, że TK będzie wykonywana ze wzmocnieniem kontrastowym (pozostałe możliwe rodzaje prześwietleń głowy są testowane w analizie wrażliwości). W przypadku RM z powodu braku danych założono, że 50% chorych będzie miało prześwietlenie bez wzmocnienia kontrastowego, natomiast druga połowa będzie miała wykonywane badanie bez i ze wzmocnieniem kontrastowym. W analizie wrażliwości dodano wariant minimalny, gdzie wszyscy chorzy mają wykonany rezonans magnetyczny głowy bez wzmocnienia kontrastowego oraz wariant maksymalny gdzie wszyscy chorzy mają wykonane badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.

Wycenę dnia hospitalizacji dla obu typów terapii (chemioterapia lub BSC) przyjęto na podstawie świadczenia „hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie” („hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach” została przyjęta w wariantcie minimalnym analizy wrażliwości).

Wizytę u onkologa oraz wizytę u dermatologa wyceniono tak samo jak poradę ambulatoryjną w ramach chemioterapii.

Wycenę biopsji szpiku kostnego przyjęto jak dla świadczenia o nazwie: ”Biopsja kości – inne kości (miednica)”.

Pozostałe wyceny przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [65]. Finalny, tygodniowy koszt świadczeń dla chorych leczonych chemioterapią (biorąc pod uwagę liczbę poszczególnych świadczeń w miesiącu wskazanych przez ekspertów klinicznych) zestawiają poniższe tabele.

Tabela 31.

Tygodniowy koszt świadczeń związanych z monitorowaniem chorego leczonego chemioterapią w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

7.2.3. Koszt BSC

W celu wyznaczenia kosztu związanego z leczeniem wspomagającym potrzebne jest wyznaczenie kosztów:

- ⊗ leczenia przeciwbólowego;
- ⊗ postępowania przeciw zaparciom;
- ⊗ leków stosowanych w przerzutach nowotworowych do kości;
- ⊗ radioterapii paliatywnej;
- ⊗ opieki paliatywnej;
- ⊗ kosztów związanych z monitorowaniem.

Powyższe kategorie kosztowe, tak jak odsetki chorych stosujących dane leczenie, zostały zidentyfikowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli umieszczono częstość stosowania poszczególnych technologii na podstawie danych zebranych z opinii ekspertów.

Tabela 32.
Odsetek chorych stosujących dane leczenie BSC

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

7.2.3.1. Koszt leczenia przeciwbólowego

Na podstawie publikacji *Jarosz 2002* [23] określono, że ból nowotworowy może być skutecznie leczony farmakologicznie u 80%-90% chorych. Zgodnie z publikacją dokonano wyceny leków przyjmowanych przez chorych w trakcie leczenia bólu nowotworowego. Według założeń drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, należy stosować analgezję właściwą dla danego stopnia bólu, po czym zwiększać ją aż do jego opanowania. Gdy ból jest silny lub gdy nadal nie udaje się go uśmierzyć w sposób zadowalający, sięga się po silne opioidy [4]. Zgodnie z powyższym opisem, w niniejszej analizie, ze względu na analizowane wskazanie przyjęto, że chorzy w ramach terapii przeciwbólowej leczenia są silnymi opioidami:

- ⊗ morfina doustna i pozajelitowa;
- ⊗ fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy;
- ⊗ metadon doustny;
- ⊗ oksykodon doustny;
- ⊗ buprenorfina doustna i przezskórna.

Ze względu na brak dokładnych oszacowań co do wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo duże przedziały podawane w charakterystykach produktów leczniczych), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego

Substancja	DDD (mg)	Droga podania
Morfina	100,00	Doustna
	30,00	Pozajelitowa
Oksykodon	75,00	Doustna
Fentanyl	0,60	Nosowa
	1,20	Przezskórna
Buprenorfina	1,20	Podjęzykowa
	1,20	Przezskórna
Metadon	25,00	Doustna

W celu wyznaczenia ceny za miligram poszczególnych leków posłużono się następującym schematem: dokonano obliczenia zrefundowanych DDD za okres styczeń-grudzień 2015. Obliczono średnią ważoną udziału sprzedanych DDD w całkowitej sprzedaży wziętych pod uwagę substancji. Wszystkie leki przeciwbólowe przyjmowane w ramach terapii BSC, są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową, bądź bezpłatnie [44]. W celu oszacowania wielkości mg w każdym opakowaniu leków przezskórnych (buprenorfina oraz fentanyl), posłużono się następującym algorytmem:

- ⊗ wyznaczono maksymalną liczbę godzin stosowania jednego plastra: 72 h;
- ⊗ wyznaczono liczbę mg uwalnianą przez godzinę w przypadku każdego plastra;
- ⊗ wyznaczono rzeczywistą zawartość opakowania w mg, jako iloczyn powyższych wartości (uwalnianej liczby mg przez godzinę, średniej liczby godzin użycia jednego plastra oraz liczby plastrów w opakowaniu).

W poniższej tabeli zaprezentowano koszt leczenia przeciwbólowego przyjęty w analizie, szacowany zgodnie z powyższym opisem.

Tabela 34.
Koszt leczenia przeciwbólowego uwzględniony w analizie

Świadczenie	Koszt NFZ/tydzień (PLN)	Koszt wspólny/tydzień (PLN)
Leczenie przeciwbólowe	43,69	48,26

7.2.3.2. Koszt postępowania przeciw zaparciom

Powołując się na publikację *Leppert 2009* [32] przyjęto założenie, że w celu zmniejszenia zaparć związanych z przyjmowaniem leków przeciwbólowych należy zastosować rotację stosowanych opioidów oraz wprowadzić odpowiednią dietę. Koszt postępowania przeciw zaparciom przyjęto jako zerowy.

7.2.3.3. Koszt leków stosowanych w przerzutach nowotworowych do kości

Na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [44] oraz charakterystyk produktów leczniczych [12; 6] przyjęto, że w leczeniu powikłań kostnych związanych z czerniakiem złośliwym mogą być stosowane dwie substancje aktywne: kwas zoledronowy oraz kwas klodronowy. Ze względu na fakt, że część preparatów zawierających kwas pamidronowy nie ma wskazania w leczeniu przerzutów czerniaka złośliwego do kości [9, 8] zrezygnowano

z uwzględnienia kwasu pamidronowego w analizie. Ceny leków zawierających kwas zoledronowy i klodronowy wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia*. Jednostkową cenę substancji aktywnej wyznaczono jako średnią ważoną udziałami w rynku cen poszczególnych preparatów. Do wyznaczania udziałów wykorzystano dane refundacyjne od stycznia do września 2015 roku. Tygodniowe dawki leków wyznaczono na podstawie ich charakterystyk produktów leczniczych (4 mg raz na 3 tygodnie dla kwasu zoledronowego i 1600mg dziennie dla kwasu klodronowego). Wartości na podstawie których dokonano opisanych oszacowań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Ceny i udziały w rynku leków stosowanych w leczeniu przerzutów czerniaka złośliwego do kości

Substancja czynna	Rodzaj refundacji	Dawka tygodniowa	Dawka tygodniowa (mg)	Koszt NFZ/mg (ważony udziałem)	Koszt w perspektywie wspólnej/mg (ważony udziałem)	Udział w rynku (apteka i katalog chemioterapii razem)
Acidum zoledronicum	Refundacja w ramach leków dostępnych w aptece	4 mg raz na 3 tygodnie	1,33	29,35	31,23	0,64
Acidum zoledronicum	Refundacja w ramach chemioterapii	4 mg raz na 3 tygodnie	1,33	24,10	24,10	0,13
Dinatrii clodronas	Refundacja w ramach leków dostępnych w aptece	1600 mg dziennie	11 200,00	0,007	0,008	0,23

Na podstawie powyższych danych oszacowano tygodniowy koszt terapii farmakologicznej związanej z leczeniem przerzutów nowotworowych do kości. Po uwzględnieniu wskazanych przez ekspertów klinicznych odsetków chorych stosujących omawiane leczenie uzyskano koszt tygodniowy zestawiony w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Oszacowany tygodniowy koszt terapii farmakologicznej przerzutów czerniaka złośliwego do kości

Rodzaj terapii	Tygodniowy koszt NFZ	Tygodniowy koszt w perspektywie wspólnej
Leki stosowane w przerzutach nowotworowych do kości	48,40	78,38

7.2.3.4. Koszt radioterapii przerzutów nowotworowych do kości oraz radioterapii paliatywnej

W populacji chorych na czerniaka skóry stosowana jest radioterapia paliatywna oraz radioterapia przerzutów do kości [18]. Dane dotyczące aktualnej praktyki stosowania radioterapii paliatywnej czerniaka złośliwego oraz radioterapii jego przerzutów do kości uzyskano w wyniku przeprowadzenia ankiety wśród ekspertów klinicznych. Ekspersi wskazali przeciętną liczbę dni hospitalizacji związaną z radioterapią. Uzyskane wartości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Przeciętna liczba dni hospitalizacji związana w wykonaniem radioterapii u chorych na czerniaka skóry

Rodzaj radioterapii:	Liczba dni hospitalizacji związana z wykonaniem radioterapii:
Radioterapia przerzutów do kości	4,08
Radioterapia paliatywna	7,50

Koszt jednego dnia hospitalizacji związanej z wykonaniem radioterapii oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń odrębnych (Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ [67]). Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli. Naświetlanie przerzutów do kości jest z reguły terapią paliatywną [54]. W ankiecie przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych uwzględniono pytania dotyczące odsetków chorych, u których stosuje się radioterapię paliatywną i radioterapię przerzutów do kości. Ponieważ te dane się nakładają, to w celu uniknięcia kumulacji kosztów odsetek chorych do stosowania radioterapii paliatywnej włączony do analizy jest różnicą odsetków radioterapii paliatywnej i przerzutów do kości podanych przez ekspertów klinicznych. W związku ze wskazaną przez ekspertów klinicznych mniejszą liczbą wymaganych dni hospitalizacji związanych z wykonaniem radioterapii przerzutów do kości przyjęto, że chorzy będą wymagali mniejszej liczby hospitalizacji niż pozostali chorzy poddawani radioterapii paliatywnej z innych przyczyn. Na podstawie Katalogu radioterapii (Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ [67]) przyjęto, że radioterapia przerzutów do kości oraz radioterapia paliatywna jest rozliczana na podstawie świadczeń zestawionych w poniższej tabeli. Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [22].

Tabela 38.
Wycena świadczeń z zakresu radioterapii

Rodzaj radioterapii:	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN/pkt)	Wycena świadczenia (PLN)
Radioterapia przerzutów do kości	52,00	52,00	2 704,00
Radioterapia paliatywna	52,00	52,00	2 704,00
Hospitalizacja do teleradioterapii >17 r. życia	3,00	52,00	156,00

Na podstawie powyższych danych oszacowano przeciętny tygodniowy koszt radioterapii przerzutów do kości i radioterapii paliatywnej.

Tabela 39.
Koszt wykonania radioterapii przerzutów do kości i radioterapii paliatywnej w przeliczeniu na tydzień

Rodzaj terapii	Tygodniowy koszt NFZ (PLN)	Tygodniowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Radioterapia przerzutów do kości	64,03	64,03
Radioterapia paliatywna	74,25	74,25

W tabeli poniżej znajdują się odsetki chorych kwalifikujących się do wymienionych świadczeń, zebrane podczas przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych.

Tabela 40.
Odsetki chorych kwalifikujących się do radioterapii przerzutów do kości i radioterapii paliatywnej

Rodzaj terapii	Odsetek chorych w pierwszym roku po progresji choroby
Radioterapia przerzutów do kości	0,37
Radioterapia paliatywna	0,07

7.2.3.5. Koszt opieki paliatywnej

Opieka paliatywna jest ważnym składnikiem leczenia chorych na zaawansowane choroby nowotworowe. W niniejszej analizie przyjęto, że opieka paliatywna może się odbywać w hospicjum domowym lub hospicjum stacjonarnym. Informacje te zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej AOTMiT [61], podobnie jak przeciętną liczbę dni jaką chory przebywa w

hospicjum. Koszt jednego dnia przebywania chorego w hospicjum domowym lub stacjonarnym oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ [22]. Odsetek chorych przebywających w hospicjum domowym przyjęto na podstawie publikacji *Leppert 2010* [31]. W publikacji tej stwierdzono, że chorzy mają nierównomierny dostęp do opieki paliatywnej. Dostęp do opieki w hospicjach domowych jest bardzo zróżnicowany w zależności od regionu Polski. Dostęp do tego typu opieki ma od 35% do 90% chorych. W wariancie podstawowym analizy przyjęto, że 63% (średnia arytmetyczna z przytoczonych wcześniej wartości skrajnych) chorych ma dostęp do hospicjum domowego, a pozostali chorzy są leczeni w hospicjach stacjonarnych. W minimalnym wariancie analizy wrażliwości (Rozdział 10.) przyjęto, że odpowiednio 100% chorych będzie się leczyło w hospicjum domowym, natomiast w wariancie maksymalnym przyjęto, że 100% chorych będzie się leczyło w hospicjum stacjonarnym.

Tabela 41.
Wycena tygodniowego kosztu opieki paliatywnej

Rodzaj świadczenia	Liczba dni	Koszt za osobodzień (PLN)	Koszt roczny (PLN)	Koszt tygodniowy (PLN)	Odsetek korzystających ze świadczenia	Koszt tygodniowy ważony udziałami (PLN)
Opieka w hospicjum domowym	56,20	42,04	2 362,86	45,28	0,63	56,07
Opieka w hospicjum stacjonarnym	19,00	203,37	3 864,09	74,06	0,38	

7.2.3.6. Koszt monitorowania

Chorzy z populacji docelowej wymagają monitorowania postępów choroby. W przypadku chorych, którzy otrzymują BSC, koszty monitorowania chorego naliczono analogicznie jak koszty monitorowania w chemioterapii (rozdział 7.2.2), korzystając z innych częstości pobieranych świadczeń, wskazanych przez ekspertów klinicznych. Częstości korzystania ze świadczeń prezentuje poniższa tabela. Nie naliczono kosztów monitorowania chorym poddanym opiece hospicyjnej. Przyjęto, że Ci chorzy znajdują się w stanie terminalnym i nie wymagają oceny skuteczności stosowanych terapii kontrolowania przebiegu choroby, a jedynie opieki paliatywnej mającej na celu podwyższenie ich jakości życia [8].

7.3. Koszty pośrednie choroby

Przy ocenie kosztów pośrednich należy zwrócić uwagę na istnienie tzw. kosztów realnych i płatności transferowych. O kosztach realnych można mówić wtedy, gdy środki są zużywane na produkcję dóbr i usług. Zużycie tych środków w jednym obszarze redukuje możliwość produkowania dóbr i usług w innym obszarze. Płatności transferowe są z kolei przeniesieniem środków od jednego podmiotu do drugiego. Przykładami takich płatności mogą być renty i emerytury wypłacane przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Suma przepływów w ramach społeczeństwa w tym przypadku jest zerowa. Płatności transferowych nie uwzględnia się zatem przy szacowaniu kosztów pośrednich.

W ocenie kosztów pośrednich stosowane są dwie metody: metoda kapitału ludzkiego (HCA, ang. *human capital approach*) oraz metoda frykcyjna (FCA, ang. *friction cost approach*). Metoda kapitału ludzkiego opiera się na założeniu braku systemowego bezrobocia – co nie jest spełnione na polskim rynku pracy, dlatego autorzy analizy zdecydowali się na wykorzystanie metody kosztów frykcyjnych, która nie wymaga dokonywania tego założenia [26]. Metoda frykcyjna opiera się na założeniu, że koszty są generowane w okresie odejścia chorego z pracy do momentu zastąpienia go przez nowego pracownika. Wartości niezbędne do oszacowania kosztu pośredniego metodą frykcyjną (stopa bezrobocia, ilość przepracowanych w ciągu roku godzin, PKB oraz ilość aktywnych zawodowo osób) przyjęto na podstawie publikacji Głównego Urzędu Statystycznego [69; 51; 28]. Zgodnie z prawem malejącej produktywności pracy, kolejne nakłady jednostek pracy generują coraz mniejszy przyrost produkcji. Wobec tego kalkulacje oparte o wartość PKB na pracującego, jako miary jednostkowej wydajności pracy może prowadzić do zawyżenia uzyskiwanych wyników. Wartość PKB na jednego pracownika została przemnożona przez współczynnik korekcyjny wielkości 0,65 [50]. Na podstawie zgromadzonych danych wyznaczono wartość PKB przypadającą na jednego pracownika. Założono, że liczba dni roboczych w roku wynosi 250. Wartość tą pomniejszono o 26 dni płatnego urlopu. Ilość godzin przepracowywanych w ciągu tygodnia przyjęto na podstawie danych GUS [28]. Długość okresu frykcyjnego określono na podstawie publikacji Narodowego Banku Polskiego [50]. Współczynnik elastyczności odzwierciedlający, jaką część zadań pracownika zakańczającego pracę w skutek choroby przejmują pozostali pracownicy przyjęto na poziomie 80% (strata produkcji jest o 20% mniejsza, niż wartość pracy nieobecnego pracownika) [25]. Wiek emerytalny przyjęto na poziomie 67 lat [57]. Biorąc pod uwagę, że na początku badań klinicznych, o które oparta jest

niniejsza analiza chorzy mieli wskaźnik ECOG na poziomie 0 lub 1 (więc pozwalający na prowadzenie aktywnego życia zawodowego) oraz trudności w oszacowaniu stanu zdrowia jaki zmusza chorego do zakończenia życia zawodowego założono, że chory zakańcza pracę w momencie progresji choroby (modelowanie kosztu w oparciu o PFS).

Koszty społeczne związane ze spadkiem produktywności pracownika wywołanej chorobą (prezenteizm) nie były szacowane oddzielnie. Ze względu na fakt, że w analizie wykorzystywano wskaźnik użyteczności stanu zdrowia oceniany z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D zawierającego pytanie dotyczące możliwości wykonywania przez chorego czynności zawodowych, przyjęto, że koszty prezenteizmu zostały inkorporowane po stronie efektów zdrowotnych.

Zestawienie danych wykorzystanych do oszacowania kosztów pośrednich zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Wartości wykorzystane do oszacowania kosztów pośrednich wraz ze źródłami danych

Parametr	Wartość	Źródło	Uwagi do przyjętego parametru
Wartość godziny pracy (PLN)	39,09	Obliczenia na podstawie GUS	Brak
Wiek emerytalny (lata)	67,00	USTAWA z dnia 11 maja 2012 r. o zmianie ustawy o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych oraz niektórych innych ustaw)[57]	Brak
Godziny pracy rocznie	1 802,08	GUS [51]	Brak
Stopa bezrobocia	0,12	GUS [51]	Brak
Okres frykcyjny (tygodnie)	9,89	Badanie ankietowe pracodawców NBP [50]	Przyjęto średnią dla osób znajdujących pracę, wartości odczytane z wykresu
Elastyczność	0,80	Koopmanschap 1995 [25]	Brak
Liczba dni roboczych	250,00	Założenie	Brak
Liczba dni urlopu	26,00	Założenie	Brak
PKB w 2014 roku	1 719 097 000 000,00	GUS [51]	Brak
PKB przypadające na jednego zatrudnionego	108 380,03	Obliczenia na podstawie GUS	Brak

Parametr	Wartość	Źródło	Uwagi do przyjętego parametru
Współczynnik korekcyjny	0,65	Raport Ernst & Young [36]	Brak
Skorygowane PKB przypadające na jednego zatrudnionego	70 447,02	Obliczenia własne na podstawie GUS i raportu Ernst&Young	Brak
Koszt dnia pracy, utracona dobowo produktywność chorego (PLN)	136,63	Oszacowanie własne na podstawie danych GUS [69, 45, 46]; rozdział 7.3	Brak

7.4. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach.

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

[REDACTED]

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

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania KOB+WEM vs WEM w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano niejednorodny model Markowa dostarczony przez Zamawiającego [49]. Model został dostosowany do warunków polskich. Szczegółowe informacje dotyczące struktury modelu przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywnym horyzoncie czasowym. Dostarczony przez Zamawiającego model pozwalał na ustalenie horyzontu analizy do 30 lat. W analizie wykorzystano horyzont

czasowy wynoszący 30 lat. Taki horyzont był już wcześniej wykorzystywany w analizach ekonomicznych we wnioskowanej jednostce chorobowej, w tym dla inhibitorów BRAF [38].

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

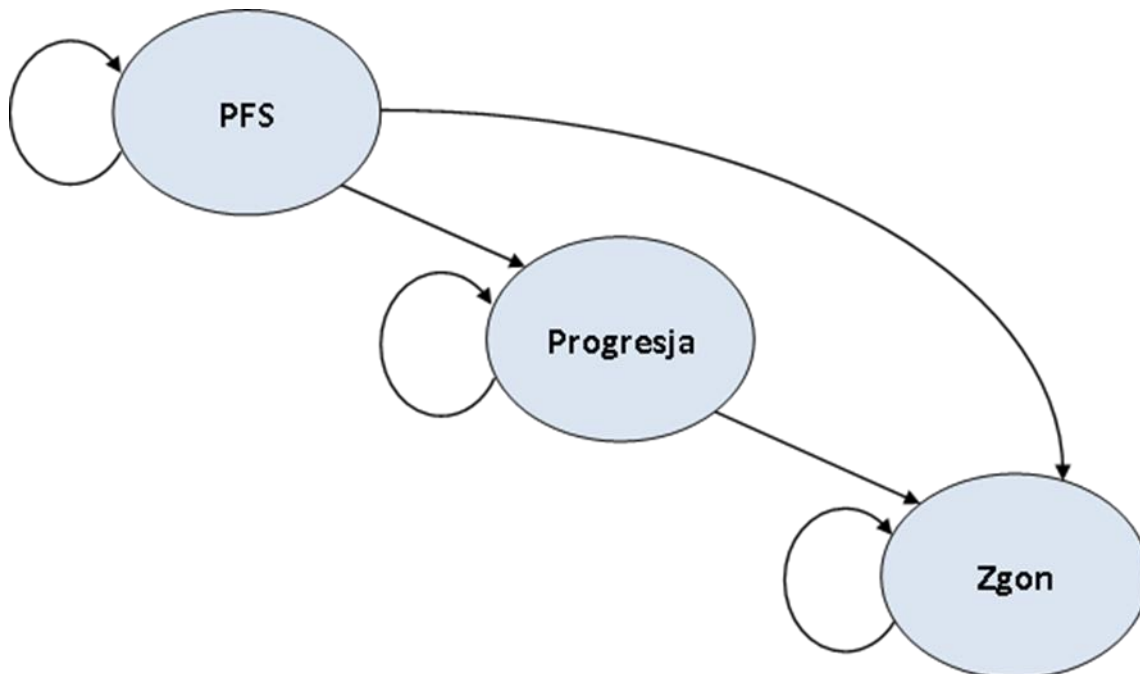
W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PPS),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem tygodnia. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted content]

Chory pozostający w stanie PFS generował koszty opieki standardowej przypisane dla tego stanu.

Stan PPS jest stanem przejściowym, czyli stanem, do którego chory może trafić, ale nie musi. Część chorych przechodząc do stanu PPS otrzymuje aktywne leczenie (chemioterapia lub ipilimumab) lub otrzymuje jedynie leczenie wspomagające, ponieważ nie kwalifikuje się do dalszego aktywnego leczenia ze względu na zbyt słaby stan zdrowia.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PFS oraz PPS.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

PFS

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS zostało określone za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do danych KM opisujących czas jaki chory pozostawał w stanie PFS w badaniu *coBRIM* [30, 49]. Użycie funkcji parametrycznej wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gompertza, Gamma oraz Wykładniczą. Parametry wymienionych funkcji zostały uzyskane od Zamawiającego. Parametry funkcji wraz z wartościami Akaike oszacowano przy pomocy programu SAS v9.2³ (uzyskane wartości AIC zamieszczono w załączniku w rozdziale 15.3.).

Na podstawie analizy dopasowania w ujęciu ilościowym (analiza wartości AIC) oraz jakościowej (analiza wykresu dopasowania modelowanej krzywej do danych empirycznych) zdecydowano, że do modelowania punktu końcowego PFS wykorzystany zostanie rozkład log-logistyczny. Rozkład ten wykazywał najlepsze dopasowanie do danych empirycznych w ujęciu ilościowym (najniższa wartość AIC), jednocześnie jego dopasowanie do danych w ujęciu jakościowym nie budziło wątpliwości. W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało modelowanie krzywych PFS z bezpośrednim wykorzystaniem danych Kaplana-Meiera z dalszą ekstrapolacją z wykorzystaniem rozkładu log-logistycznego. Szczegółowe uzasadnienie przyjętego sposobu modelowania zawarto w rozdziale 8.7.1 - walidacja modelowania krzywych PFS.

³ Oszacowanie parametrów zostało przeprowadzone przez Zamawiającego, wartości przekazano autorom niniejszego opracowania do dalszego modelowania wyników opłacalności

PPS

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PPS stanowi różnicę w prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego (na podstawie krzywej OS) i prawdopodobieństwie przeżycia wolnego od progresji (na podstawie krzywej PFS).

ZGON

Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *coBRIM*. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych wykonano analogicznie do sposobu opisanego dla stanu PFS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wartości AIC dla wykorzystanego w ekstrapolacji OS modelu zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. Otrzymane wartości zestawiono w załączniku (rozdział 15.3.). Zdecydowano, że w wariacie podstawowym analizy jako rozkład opisujący śmiertelność związaną z chorobą wykorzystany zostanie rozkład log-normalny. Wybór tego rozkładu pozwalał na najlepsze dopasowanie w ujęciu ilościowym (mniejsze wartości AIC) jednocześnie jego dopasowanie w ujęciu jakościowym nie budziło wątpliwości. Biorąc pod uwagę, że inhibitory BRAF pozwalają na osiągnięcie przez chorego znacznej poprawy stanu zdrowia w początkowym okresie leczenia, a następnie ich efekt terapeutyczny słabnie, ze względu na rosnącą odporność nowotworu na lek [48], krzywe OS modelowano z przyjęciem ryzyka zgonu w ramieniu interwencji identycznego jak w ramieniu komparatora od 20 miesiąca analizy. W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki będzie miało przyjęcie takiego samego ryzyka zgonu w obu ramionach od 15 i 30 miesiąca analizy. Przyjęcie tego sposobu modelowania oznacza, że różnica w OS wynika z lepszych efektów terapeutycznych interwencji w początkowym okresie leczenia, a w dalszym horyzoncie stosowane w pierwszej linii leczenia terapie nie różnicują ryzyka zgonu chorego. Szczegółowe uzasadnienie przyjętego sposobu modelowania zawarto w rozdziale 8.7.2 - walidacja modelowania krzywych OS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.3. Modelowanie kosztów

Struktura modelu dostarczonego przez Zamawiającego [49] pozwalała na wprowadzenie następujących kategorii kosztowych:

- ⊗ koszt terapii KOB+WEM;
- ⊗ koszt monoterapii WEM;
- ⊗ koszt leczenia wspomagającego przed progresją choroby;
- ⊗ koszt leczenia po progresji choroby;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt terapii KOB+WEM oraz monoterapii WEM jest naliczany z wykorzystaniem krzywych TToT. W stanie PFS naliczany jest koszt monitorowania oraz BSC. Tygodniowy koszt leczenia w stanie PPS stanowił koszty leczenia wspomagającego oraz leczenia aktywnego. Koszt

aktywnego leczenia po progresji choroby wyznaczono w oparciu o dane ankietowe. Koszt ten oszacowano jako średni koszt terapii (BSC, ipilimumab, chemioterapia) ważony udziałami wskazanymi przez ekspertów klinicznych. Koszt leczenia aktywnego naliczano w pierwszych czterech latach analizy

[REDACTED]

[REDACTED] Wpływ kosztów leczenia w stanie PPS na wyniki analizy był w szerokim zakresie testowany w ramach analizy wrażliwości.

8.4. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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

8.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10. Walidacje modelowania krzywych KM zaprezentowano w poniższych rozdziałach.

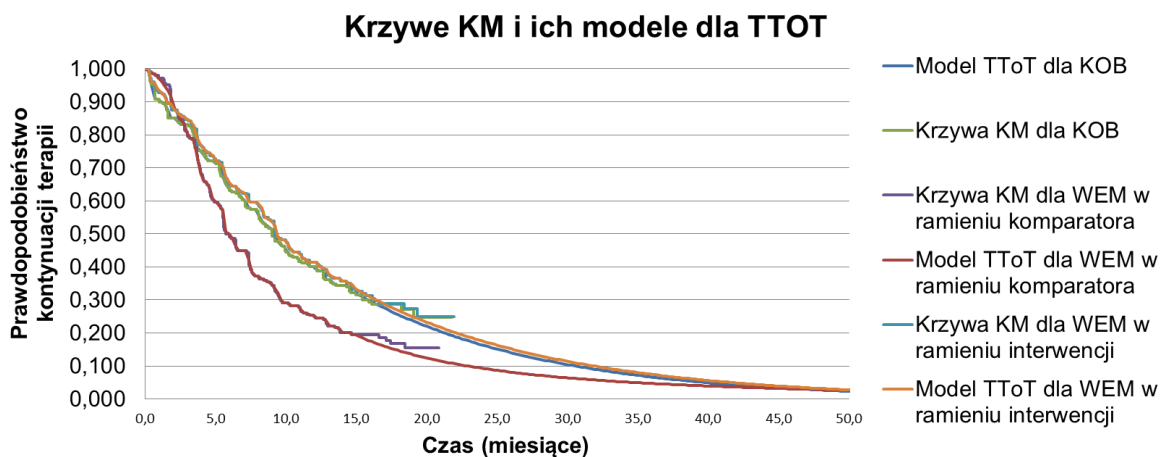
8.6.1. Walidacja modelowania krzywych TToT

Krzywe TToT w ramieniu interwencji jak i komparatora, z wyjątkiem końcowego odcinka praktycznie nie podlegają cenzurze. Oznacza to, że jakość dowodów dostarczonych przez krzywe Kaplana-Meiera jest wysoka. Mimo wysokiej jakości krzywych wynikającej z małej cenzury danych, krzywe Kaplana-Meiera dla TToT nie są gładkie. Biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii zdecydowano, że w wariantach podstawowym modelowania wykorzystane zostaną dane Kaplana-Meiera, co pozwoli na uniknięcie potencjalnej utraty dokładności związanej z aproksymacją funkcji okresowo stałej (krzywa Kaplana-Meiera, nie podlegającej ograniczeniom w większości swojego przebiegu) funkcją ciągłą (parametryczna krzywa przeżycia).

Przyjęty horyzont analizy (dożywni) wymaga ekstrapolacji danych. Krzywe TToT podlegają cenzurze w końcowym odcinku. W odcinkach krzywych podlegających cenzurze występuje

zbliżony odsetek chorych będących ciągle w badaniu. Oznacza to podobną dojrzałość krzywych, w związku z czym dokonano założenia o przejściu z danych KM na dane z modelu parametrycznego w obu ramionach będzie się odbywało w tym samym czasie. Model dostarczony przez Wnioskodawcę [49] pozwalał na włączenie danych ekstrapolowanych z modelu parametrycznego maksymalnie w 17 miesiącu trwania analizy. Ze względu na fakt, że w 15 miesiącu analizy można stwierdzić, że cenzura krzywych osiągnęła znaczny poziom, zdecydowano, że odcięcie danych KM nastąpi w 15 miesiącu. W analizie wrażliwości testowano wpływ, jaki na wyniki analizy ma przejście z danych KM na dane z modelu w 13 i 17 miesiącu analizy. Wybór modelu parametrycznego służącego do ekstrapolacji został dokonany na podstawie kryterium jakości dopasowania AIC. Najlepszym dopasowaniem do krzywych TToT interwencji charakteryzował się rozkład wykładniczy, natomiast dla komparatora log-logistyczny. Dodatkowo sprawdzono jaki wpływ na wyniki będzie miało modelowanie krzywych z wykorzystaniem krzywych parametrycznych w całym okresie analizy. Dopasowanie modeli do krzywych KM zestawia poniższy wykres. Modele pozwalają na rzetelne przybliżenie i ekstrapolację danych KM dla TToT.

Rysunek 2.
Zestawienie krzywych KM dla TToT oraz ich modeli

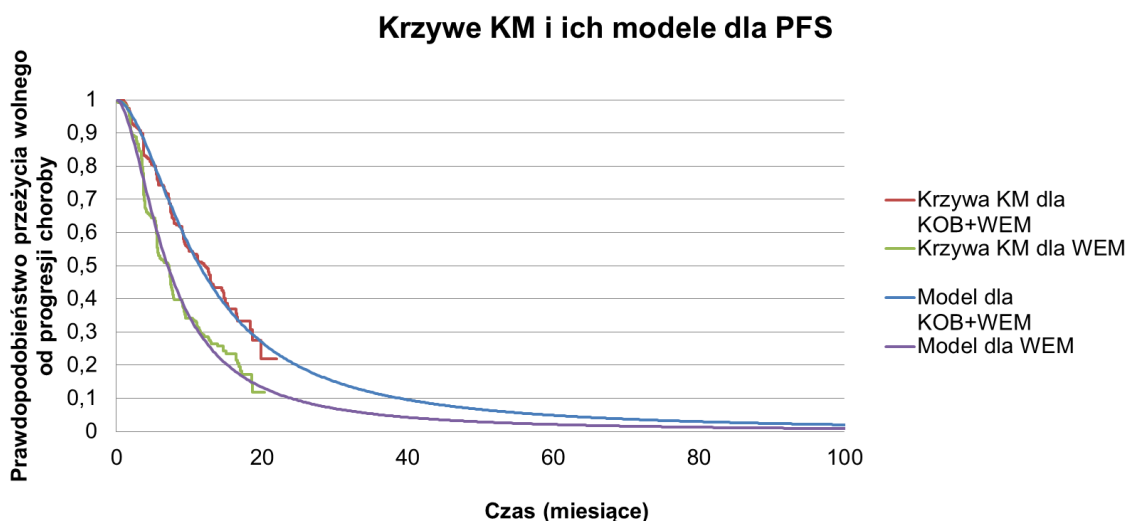


8.6.1. Walidacja modelowania krzywych PFS

Walidacja wyboru krzywych PFS opierała się na analizie ich przebiegu, cenzury oraz testowania w ramach analizy wrażliwości (rozdział 10). Krzywe PFS wykazywały umiarkowaną dojrzałość - dały się zaobserwować początki wyplaszczenia krzywych oraz miały stosunkowo gładki przebieg. Przypadki cenzury pojawiały się w ich przebiegu równomiernie, z wyjątkiem

pierwszego miesiąca analizy oraz okresu końcowego, w którym cenzura wynika z różnego czasu rekrutacji chorych do badania. Z tego względu w wariancie podstawowym wybrano opcje modelowania z wykorzystaniem rozkładu parametrycznego w całym horyzoncie analizy, w analizie wrażliwości przetestowano jaki wpływ na wynik analizy będzie miało modelowanie krzywych PFS z wykorzystaniem danych KM, z odcięciem w 15 miesiącu analizy. Czas odcięcia wybrano na podstawie analizy cenzury. Odcięcia dokonano w momencie nasilenia się cenzury wynikającej z różnego czasu rekrutacji chorych do badania. Czas odcięcia był identyczny w obu ramionach analizy. Dopasowanie modeli do krzywych KM zestawia poniższy wykres. Modele pozwalają na rzetelne przybliżenie i ekstrapolację danych KM dla PFS.

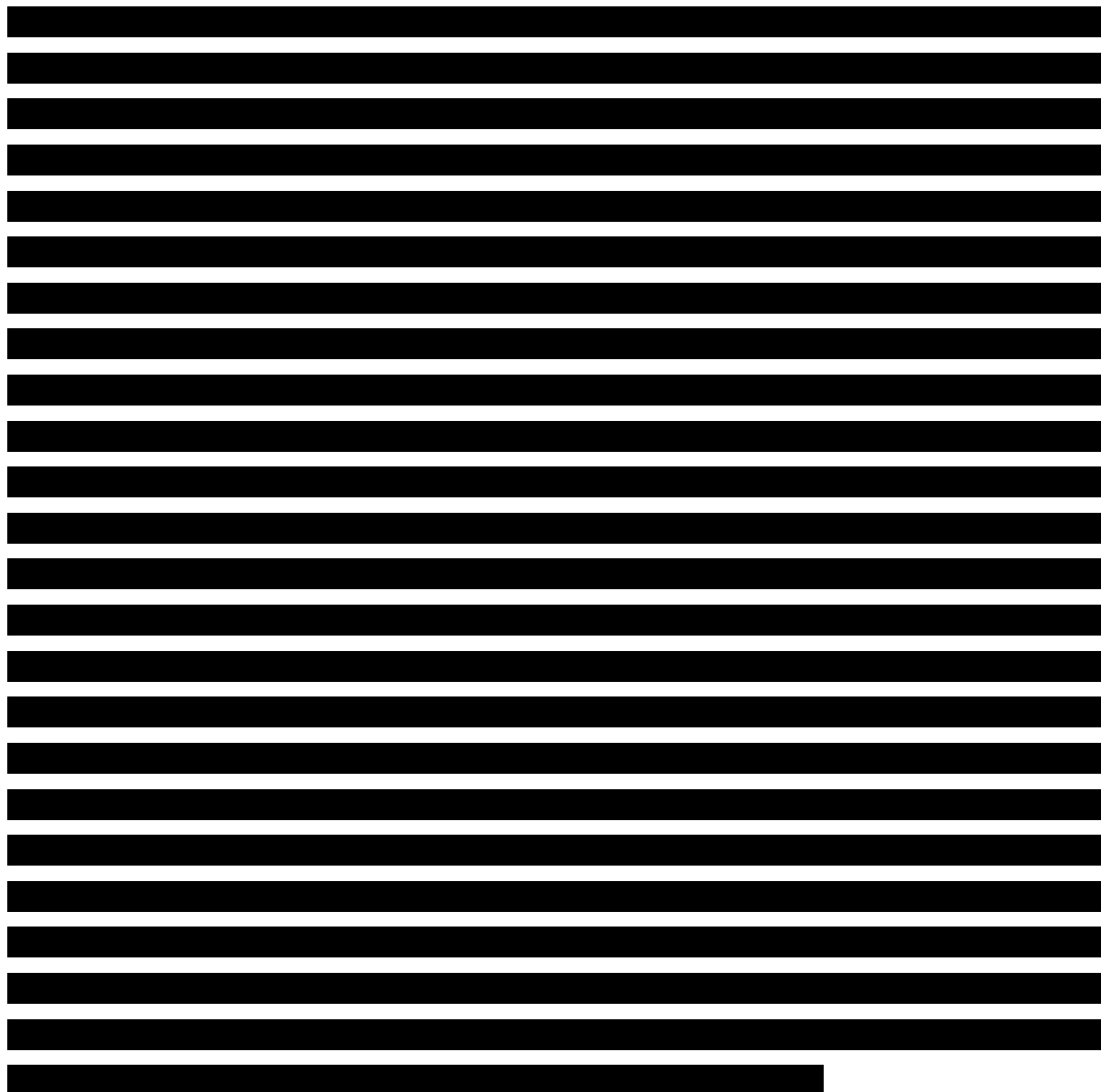
Rysunek 3.
Zestawienie krzywych KM dla PFS oraz ich modeli



8.6.2. Walidacja modelowania krzywych OS

Biorąc pod uwagę wysokie koszty wnioskowanej interwencji, wybór sposobu modelowania krzywej OS może mieć istotny wpływ na wyniki analizy. W walidacji modelowania OS wykorzystano dane literaturowe dotyczące przebiegu rozwoju czerniaka złośliwego oraz dane Kaplana-Meiera pochodzące z badania *coBRIM* [49].

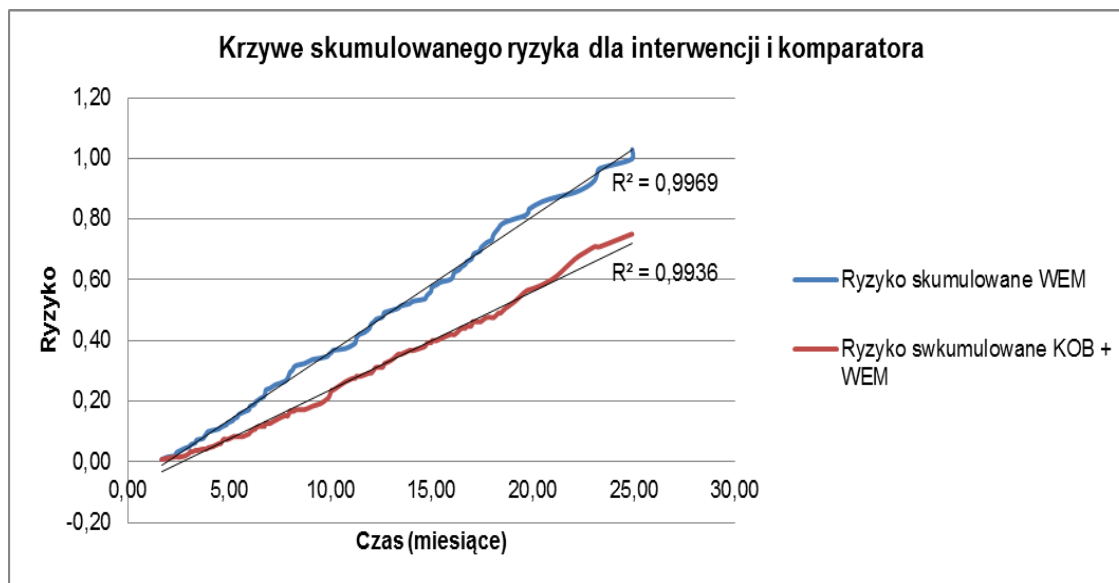
[Redacted text block]



Krzywe Kaplana-Meiera charakteryzują się dużą gładkością, co potwierdza ich wysoką jakość. Pozwala to na wykorzystanie modelu parametrycznego do modelowania danych OS w okresie z którego pochodzą dane (aproksymacja) oraz w okresach późniejszych (ekstrapolacja). Niemniej jednak dostarczone krzywe nie pozwalają na obserwację czasu po którym następuje załamanie krzywej, które pozwala na oszacowanie przebiegu ogona krzywej tylko na podstawie danych KM. Ekstrapolacja danych wyłącznie na podstawie dostarczonych krzywych KM wiąże się z dużą niepewnością. Na podstawie analizy zamieszczonego poniżej wykresu skumulowanego ryzyka zgonu w ramieniu interwencji i komparatora można stwierdzić, że w horyzoncie dostarczonych przez Wnioskodawcę danych Kaplana-Meiera ryzyko zgonu

w ramieniu interwencji i komparatora jest proporcjonalne. Wykres nie dostarcza informacji pozwalających na wnioskowanie o przebiegu ogona krzywej.

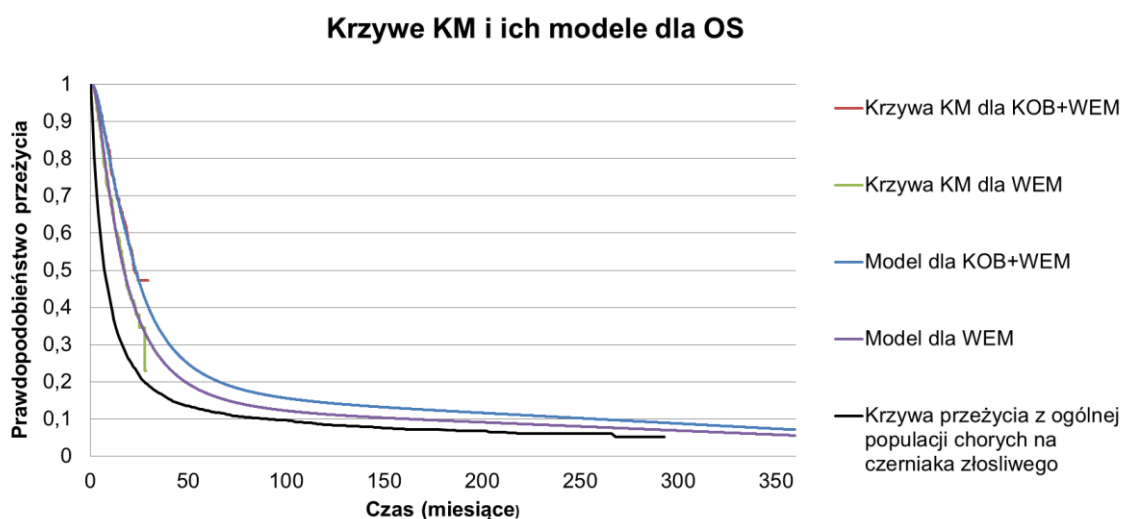
Rysunek 4.
Krzywe skumulowanego ryzyka (hazardu) śmierci w ramieniu interwencji i komparatora



Inhibitory BRAF pozwalają na osiągnięcie znacznych korzyści zdrowotnych w pierwszym okresie po rozpoczęciu leczenia, efekty te jednak zanikają w czasie [38]. Przyjęto, że efekt terapeutyczny zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora nie utrzymuje się długofalowo. Wobec czego chorym przypisano równe ryzyko zgonu w obu ramionach. Przyjęto, że równe ryzyko zgonu w obu ramionach będzie uwzględniane od 20 miesiąca analizy. Od 20 miesiąca dane KM podlegają silnej cenzurze. Przyjęcie jednakowego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy od 20 miesiąca pozwala na wyeliminowanie niepewności związanej z cenzurą danych w końcowym odcinku krzywych. Jednocześnie przyjęcie równego ryzyka zgonu w obu ramionach następuje w czasie, kiedy w badaniu pozostaje jeszcze znaczna ilość chorych (około 50% w ramieniu interwencji oraz 36% w ramieniu komparatora) Dodatkowo w analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki będzie miało przyjęcie takiego samego ryzyka zgonu w ramieniu interwencji i komparatora ryzyka zgonu od 15 miesiąca (kiedy różnica chorych pozostających w badaniu między interwencją a komparatorem jest mniejsza niż w miesiącu dwudziestym) i 30 miesiąca analizy (co jest zbieżne z końcem horyzontu danych KM). Jednocześnie brak jest ilościowych dowodów pozwalających na wnioskowanie o ryzyku zgonu chorego w dłuższym horyzoncie czasowym.

Przypisanie równego ryzyka śmierci chorych można uznać za założenie konserwatywne (krzywe skumulowanego hazardu wskazują na większe ryzyko zgonu w ramieniu komparatora). Analiza porównawcza wymodelowanej krzywej OS z krzywą przeżycia ogólnej populacji chorych na czerniaka złośliwego (dane SEER) wskazują, że przyjęte założenie jest właściwe. Krzywe mają analogiczny przebieg ogona, a krzywe interwencji komparatora przebiegają powyżej krzywej SEER, co wynika z efektu zmniejszenia ryzyka zgonu w wyniku terapii inhibitorem BRAF w początkowym okresie analizy. Dopasowanie modeli do krzywych KM zestawia poniższy wykres. Modele pozwalają na rzetelne przybliżenie i ekstrapolację danych KM dla OS. Dodatkowo w analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało modelowanie krzywych OS w oparciu o krzywe KM z odcięciem w 20 miesiącu. Czas odcięcia przyjęto na podstawie analizy cenzury, analogicznie jak w analizie wyboru miesiąca od którego naliczane jest stałe jednakowe ryzyko zgonu w obu ramionach analizy.

Rysunek 5.
Zestawienie krzywych KM dla OS oraz ich modeli



W celu walidacji wyboru metody ekstrapolacji danych dokonano przeglądu niesystematycznego literatury w celu odnalezienia badań raportujących długookresowe przeżycie chorych we wnioskowanym wskazaniu lub u chorych leczonych z wykorzystaniem komparatora.

Celem badania *Puzanov 2015* [48] było sprawdzenie odpowiedzi chorych na długookresowe leczenie WEM. W badaniu *Puzanov 2015* chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leczenie

(operacja, radioterapia). Chorzy, którzy zostali zoperowani lub mieli radioterapię mogli kontynuować terapię WEM. W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników zdrowotnych interwencji podejmowanych po progresji choroby, co może wpływać na zaniżenie wyników zdrowotnych chorych w horyzoncie analizy. Eksperti kliniczni [27] wskazali, że po progresji choroby większość chorych będzie kontynuowała aktywne leczenie po zakończeniu terapii inhibitorami BRAF. W niniejszej analizie odsetek chorych w ramieniu WEM, którzy dożyli trzeciego i czwartego roku analizy wynoszą odpowiednio 26% i 20%. W badaniu *Puzanov 2015* odsetki te wynosiły 26% i 19%. Na podstawie przytoczonych odsetków oraz na podstawie konserwatywnego założenia dotyczącego takiego samego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy uzyskane wyniki można przyjąć za wiarygodne.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej i społecznej jest analogiczne.

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego skorygowanego o jakość został określony poprzez wyniki generowane dla tego parametru z użyciem różnych sposobów modelowania krzywych OS i PFS oraz wykorzystania alternatywnych wariantów oszacowania jakości życia. Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości, podobnie jak wykorzystywane w modelowaniu krzywe PFS i OS.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania krzywych PFS, TToT oraz OS.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]

[REDACTED]

Lp	Nazwa choroby	Wiek			Płeć	Waga		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia		min	max	min	max		
1	czerniak	60	75	70	100	150	100	150	170	70	
2	czerniak	60	75	70	100	150	100	150	170	70	
3	czerniak	60	75	70	100	150	100	150	170	70	
4	czerniak	60	75	70	100	150	100	150	170	70	
5	czerniak	60	75	70	100	150	100	150	170	70	

Lp	Nazwa choroby	Wiek		Płeć	Status kliniczny	Leczenie		Wynik		Koszt	Wartość
		min	max			rodzaj	skuteczność				
1	czerniak	65	75	m	III	chemioterapia	niepełna	niepełna	niepełna	niepełna	niepełna
2	czerniak	65	75	m	III	chemioterapia	niepełna	niepełna	niepełna	niepełna	niepełna
3	czerniak	65	75	m	III	chemioterapia	niepełna	niepełna	niepełna	niepełna	niepełna

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁴:

- ⊗ dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych;
- ⊗ horyzont analizy;
- ⊗ koszt leczenia po progresji choroby;
- ⊗ dawkowanie KOB+WEM oraz WEM;
- ⊗ jakość życia chorych;
- ⊗ czas przyjęcia stałego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [52] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [58]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [59]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011—2013* [45] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1.

Tabela 62.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

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

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

[Redacted text block]

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Wartości QALY zmieniały się maksymalnie o 21% w ramieniu KOB+WEM oraz 21% w ramieniu WEM (nie uwzględniono zmian związanych z dyskontowaniem efektów zdrowotnych).

Przyjęto, że uwzględniona w modelu druga linia leczenia nie będzie miała wpływu na PFS i OS. Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia. Koszt leczenia po progresji choroby naliczano na podstawie informacji pozyskanych od ekspertów klinicznych.

[REDACTED]

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach Programu lekowego leczenia czerniaka skóry [44] nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* [16] przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem.

[REDACTED]

W celu dostosowania kosztów leczenia aktywnego po progresji choroby do struktury modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę [49] koszt terapii przeliczono na koszt ponoszony tygodniowo, z założeniem że terapia trwa jeden rok.

Koszt wizyty u dermatologa lub onkologa rozliczono jako koszt porady ambulatoryjnej.

Koszt podania leku w chemioterapii rozliczono w ramach porad ambulatoryjnych związanych z chemioterapią i przyjęto na poziomie 104 PLN.

Z powodu braku danych dotyczących aktualnej praktyki lekarskiej przy wycenie hiperkeratozy uwzględniono jedną z możliwych metod leczenia, tj. radykalne wycięcie pojedynczej zmiany skóry o średnicy wycięcia powyżej 4 cm.

Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych (nadwrażliwość na światło, retinopatia surowicza, zwiększone stężenia ALAT i AspAT), których leczenie wymagało głównie zmiany dawki kobimetynibu lub/i wemurafenibu.

Ze względu na brak dokładnych oszacowań co do wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo duże przedziały podawane w charakterystykach produktów leczniczych), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie. Nie naliczono kosztów postępowania przeciw zaparciom, opierając się na założeniu, że będzie ono polegało na zmianie stosowanych leków przeciwbólowych.

W wycenie leków stosowanych w terapii przerzutów nowotworowych do kości uwzględniono koszty kwasu zoledronowego i klodronowego

Przyjęto, że chorzy otrzymujący radioterapię przerzutów do kości stanowią podzbiór chorych otrzymujących radioterapię paliatywną. Radioterapia przerzutów do kości została wyceniona jak radioterapia paliatywna z uwzględnieniem wskazanej przez ekspertów klinicznych różnicy w wymaganej ilości dni hospitalizacji.

Przyjęto, że u chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry wykonywane są badania obrazowe tylko dla głowy.

Wycenę stosowanej chemioterapii oparto tylko na lekach stosowanych w odsetku większym lub równym 5% (dane uzyskane na podstawie badania ankietowego).

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie wykazano, że terapia KOB+WEM w porównaniu z WEM jest efektywna kosztowo. ICUR w wariantcie uwzględniającym zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS znajduje się poniżej progu opłacalności. Stosowanie schematu KOB+WEM zamiast WEM jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji w ramieniu KOB+WEM. Zastosowana terapia pozwala na zwiększenie QALY w stosunku do komparatora w wielkości uzasadniającej wyższe koszty.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu KOB+WEM zamiast WEM są niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE, nieuwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie trzykrotności PKB – należy stwierdzić, że zastosowanie KOB+WEM zamiast WEM jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością oraz opcją efektywną kosztowo.

Finansowanie KOB u pacjentów na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. Ponadto, finansowanie KOB wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych

Ministerstwa Zdrowia. (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [53]).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej należy rozważyć odmienne podejście do oceny efektywności kosztowej leków, które dopuściłoby na odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3xPKB. W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2016

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2016

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

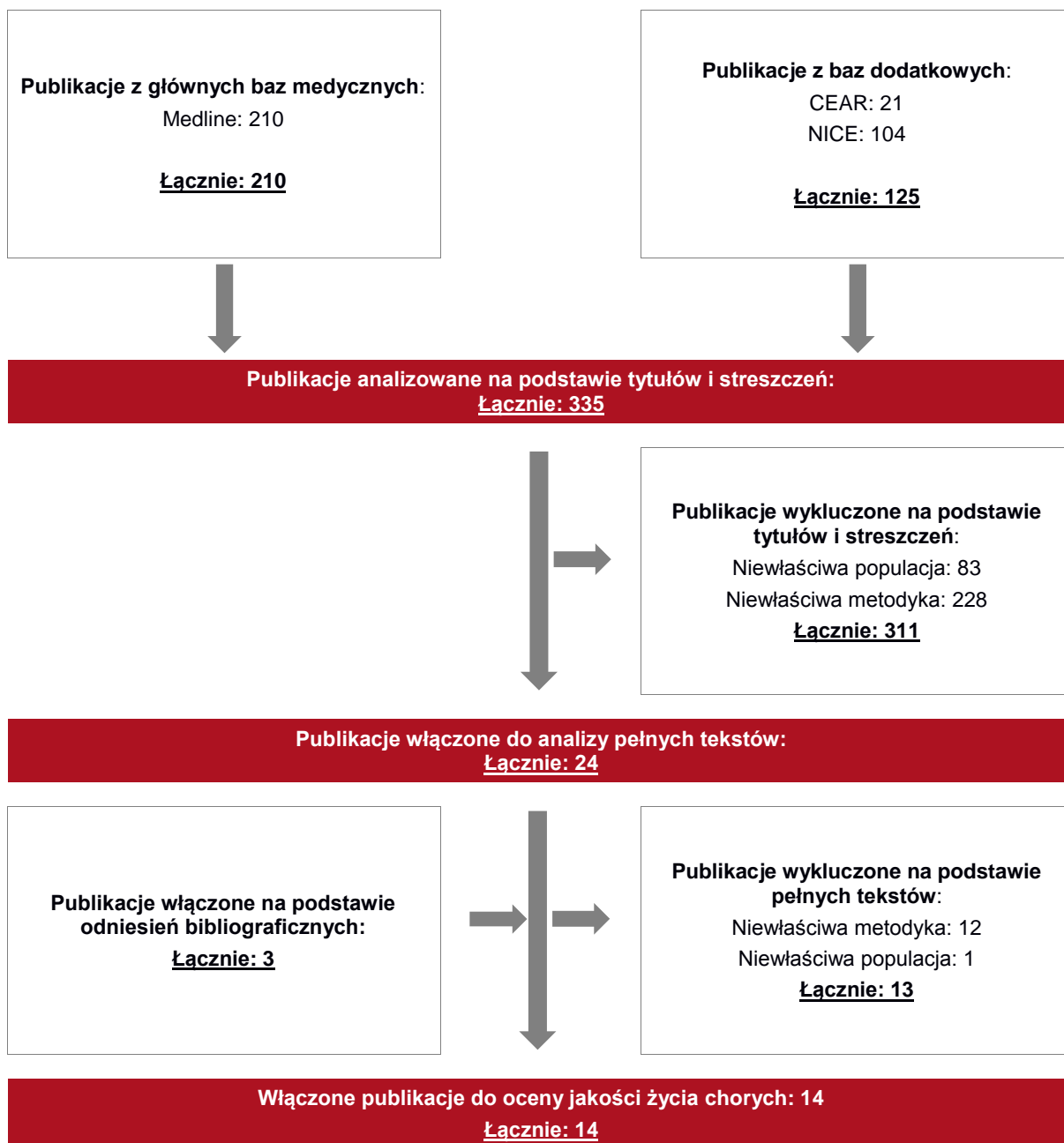
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 15.1.1.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.4. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Bezpośrednio w przeglądzie systematycznym odnaleziono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych: Dodatkowo do przeglądu włączono publikacje: *Chen 2004* [154], *Llyod 2006* [155], *Nafees 2008* [155], ponieważ były w nich raportowane wartości o jakie obniża się jakość życia chorych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które były wykorzystywane w części włączonych publikacji (*Shih 2015* [157] oraz *NICE 2012* [155]).

W publikacji *Beusterien 2009* [153] przedstawiono wyniki użyteczności dla chorych na zaawansowanego czerniaka skóry przy użyciu metody standard gamble. Populacja liczyła 140 osób w tym 77 z Australii i 63 z Wielkiej Brytanii. Wyróżniono stany: częściowa odpowiedź na leczenie, stabilna choroba, progresja choroby i najlepsza opieka standardowa. Dodatkowo przedstawiono tabelę z wartościami dla wybranych działań niepożądanych.

Publikacje *Curl 2014* [154], *Matter-Walstra 2015* [155], *Shih 2015* [157] i *NICE 2012* [155] opierają swoje dane użyteczności o te zawarte w publikacji *Beusterien 2009*.

Celem publikacji *Delea 2014* [154] było wycenienie kosztu efektywności dabrafenibu w porównaniu do dakarbazyny z wemurafenibu w pierwszej linii leczenia dla chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF V600* w Kanadzie. Dane użyteczności zebrano podczas badania *BREAK-3* za pomocą kwestionariusza *EQ-5D* porównującego dabrafenib z dakarbazyną. Wartości dla wemurafenibu przyjęto takie jak dla dabrafenibu.

W publikacji *NICE 2014a* [156] skorzystano z tego samego badania *BREAK-3*, które opisano w publikacji *Delea 2014*.

Publikacja *NICE 2014b* [156] miała na celu wycenę kosztu efektywności ipilimumabu dla wcześniej nieleczonych chorych na nieoperacyjnego czerniaka złośliwego. Wartości użyteczności wykorzystano z badania *CA184-024* porównującego ipilimumab w skojarzeniu z dakarbazyną z dakarbazyną w skojarzeniu z placebo.

Celem publikacji *NICE 2015a* [156] była wycena kosztu efektywności pembrolizumabu u chorych na zaawansowanego czerniaka nieleczonych wcześniej ipilimumabem. Dane

dotyczące użyteczności pochodzą z badania KEYNOTE-006 przeprowadzonego wśród 834 chorych z 16 krajów.

Celem publikacji *NICE 2015b* [43] była wycena kosztu efektywności nivolumabu u chorych na nieoperacyjnego czerniaka złośliwego. Dane dotyczące użyteczności pochodzą z międzynarodowego badania *CheckMate 066*, które obejmowało 418 chorych, z czego 210 było leczonych nivolumabem, a 208 dakarbazyną.

W publikacji *Hastwell 2014* [154] porównano użyteczności dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka. Dane zebrano w badaniu MDX010-20 za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i SF-6D.

W poniższej tabeli zestawiono ze sobą publikacje pod kątem sposobu oceny jakości życia chorych. Uwzględniono metody i wyniki pomiaru jakości życia chorych dla poszczególnych interwencji i uwzględnionych stanów. Zanotowano również szczególne uwagi dotyczące publikacji.

Tabela 67.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Publikacja	Referencja/ podstawa	Linia leczenia	Kwestionariusz	Interwencja	PFS	PPS	Uwagi
Beusterien 2009	n/d	n/d	Standard Gamble	n/d	0,8 (0,01)	0,52 (0,02)	Dodatkowo wartości dla odpowiedzi na leczenie oraz BSC i oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych
Delea 2014	BREAK-3 - dane niepublikowane	pierwsza linia	EQ-5D	Dabrafenib	0,233 (0,024)*	0,09 (0,056)	Podane wartości stanowią różnice między pełnym zdrowiem a PFS (dla stanu PFS) oraz między użytecznością w stanie PPS a PFS (dla stanu PPS). Przyjęto, że chorzy przyjmujący dakarbazynę mają taką samą zmianę wartości użyteczności spowodowaną progresją jak chorzy przyjmujący dabrafenib. Z powodu braku danych dla chorych leczonych WEM przyjęto identyczne wartości jak dla DAB
				Dakarbazyna	0,250(0,046)*	0,073 (0,04)	
				Wemurafenib	0,233 (0,024)*	0,09 (0,056)	
Curl 2014	Beusterien 2009 oraz opinie ekspertów klinicznych	pierwsza linia	Standard Gamble	Wemurafenib	0,74	0,46	Przedstawiony wynik to wartość podstawowa pomniejszona o oszacowany wpływ zdarzeń niepożądanych dla danych interwencji
				Dakarbazyna	0,76	0,48	
				Ipilimumab	0,77	0,49	
Matter-Walstra 2015	Amdahl 2013	pierwsza linia	b/d	Dabrafenib + Trametynib	0,78	0,72	Dodatkowa informacja odnośnie wartości użyteczności stanu zdrowia w 2,5 i 97,5 perycentylu rozkładu, użyteczność dla DAB+TRAM przyjęta jak dla TRAM w monoterapii. Wartości dla WEM nie uwzględniają wpływu zdarzeń niepożądanych
	Beusterien 2009		Standard Gamble	Wemurafenib	0,80	0,52	
Shih 2015	Beusterien 2009, Chen 2004, Lloyd 2006	pierwsza linia	Łączone TTO i SG	Dabrafenib	0,79	0,52	Wartości uwzględniają wpływ zdarzeń niepożądanych, Wpływ zdarzeń niepożądanych związany ze skórą z <i>Chen 2004</i> , pozostałe z <i>Lloyd 2006</i>
				Dakarbazyna	0,69	0,45	
				Wemurafenib	0,73	0,49	
NICE 2012	Beusterien 2009	pierwsza linia		Wemurafenib	0,81	0,59	Wartości PFS uwzględniają wpływ zdarzeń niepożądanych, przy czym WEM uwzględnia

Publikacja	Referencja/ podstawa	Linia leczenia	Kwestionariusz	Interwencja	PFS	PPS	Uwagi
			Standard Gamble	Dakarbazyna	0,77	0,59	związany ze skórą (wysypka) z <i>Beusterien 2009</i> , a PFS DAC uwzględnia neuropatię z <i>Nafees 2008</i>
NICE 2014a	BREAK-3 - dane niepublikowane	pierwsza linia	EQ-5D	Dabrafenib	0,77	0,68	Z braku danych przyjęto że WEM na identyczne wartości jak DAB
				Wemurafenib	0,77	0,68	
				Dakarbazyna	0,75	0,68	
NICE 2014b	CA184-024 trial	pierwsza linia	EORTC-8D	PLC+Dakarbazyna	0,8452 (0,1377)	0,8383 (0,1433)	Brak statystycznie istotnych różnic między chorymi przed i po progresji
				Dakarbazyna + Ipilimumab	0,8398 (0,1366)	0,8298 (0,1357)	
				Chorzy łącznie	0,8428 (0,1372)	0,8339 (0,1393)	
NICE 2015a	Badanie KEYNOTE-006	nieleczeni Ipilimumabem	EQ-5D	Chorzy łącznie	0,8 (0,01)	0,7 (0,02)	Brak
				Ipilimumab	0,77 (0,01)	0,68 (0,02)	
NICE 2015b	Badanie CheckMate 066	pierwsza linia	EQ-5D	Nivolumab	0,79	0,75	Brak
				Dakarbazyna	0,69	0,66	
Hatswell 2014	Phase III clinical trial MDX010-20	wcześniejsza terapia systemowa	EORTC-8D	Ipilimumab	0,81	0,65	Brak
			SF-6D	Ipilimumab	0,78	0,63	

*wartości disutility

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **interwencja:** wemurafenib + kobimetynib;
- ⊕ **komparatory:** wemurafenib;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2016

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2016

Tabela 70.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień NICE
1	Cobimetinib	4
2	Cotellic	0

Data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2016

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

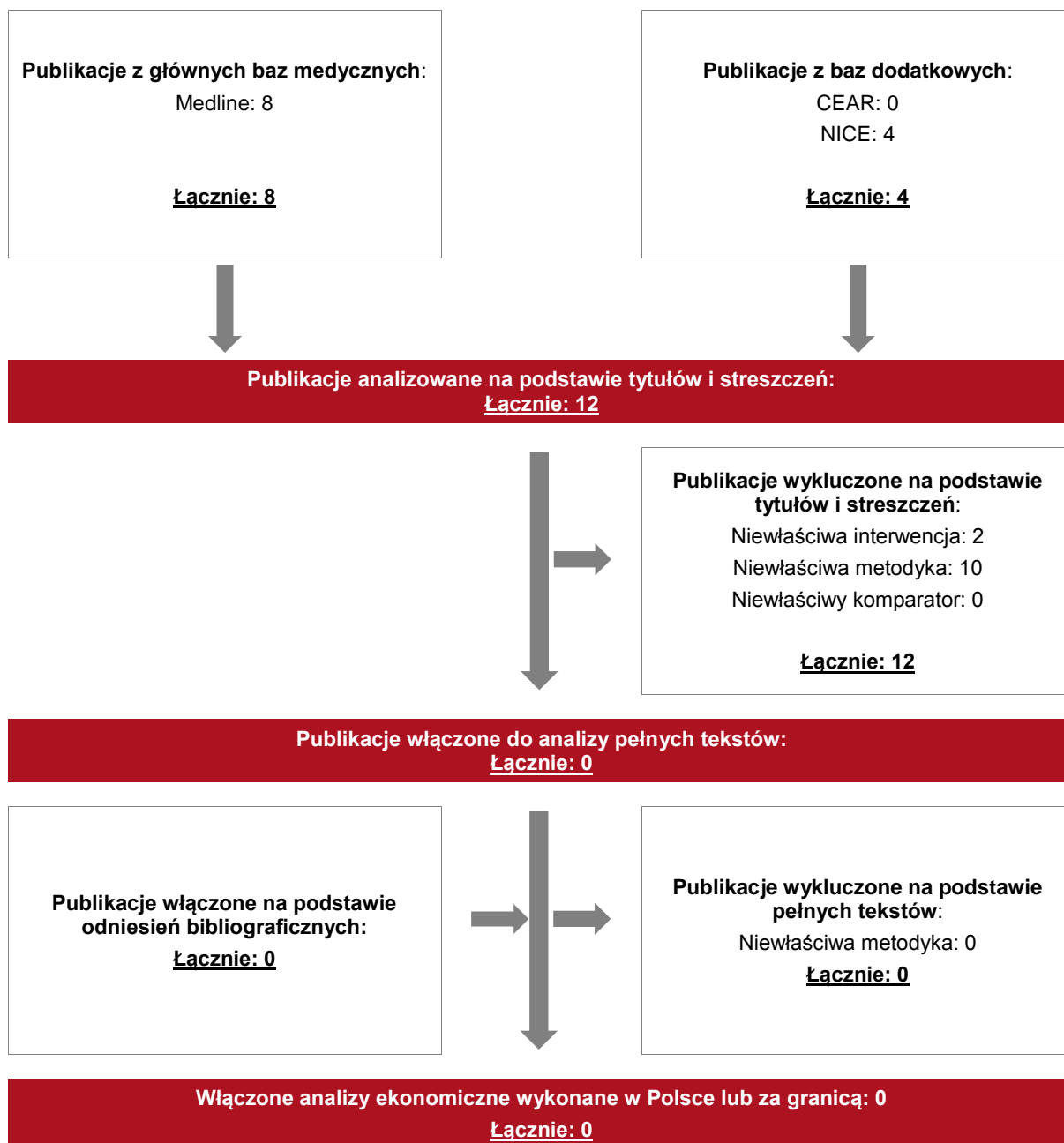
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem komparatorów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.3. Wartości AIC wyznaczone dla poszczególnych dopasowani do danych.

Poniższa tabela zestawia wartości AIC uzyskane dla poszczególnych krzywych. Wartości AIC zostały dostarczone przez Zamawiającego [49].

Tabela 71.
Oszacowane oraz uzyskane od Zamawiającego wartości AIC dla poszczególnych krzywych

15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Cotellic® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [58]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją kobimetynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Cotellic® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

15.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 72.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 15.2
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.5
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel








Tabela 1. Zestawienie wartości OS i PFS dla WEM i KOB+WEM.....	19
Tabela 2. Jakość życia wyznaczona w oparciu o publikację <i>Beusterien 2009</i>	23
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej (na podstawie <i>coBRIM</i>)	26
Tabela 4. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie wrażliwości	27
Tabela 5. Ceny opakowania leku Cotellic® uwzględnione w analizie (PLN)	27
Tabela 6. Koszt opakowania leku Zelboraf® uwzględniony w analizie (PLN).....	28
	28
Tabela 8. Koszt podania leków w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	29
Tabela 9. Koszt monitorowania w programie lekowym	29
Tabela 10. Odsetek chorych stosujących dane leczenie BSC	30
Tabela 11. Tygodniowy koszt leczenia wspomagającego przed progresją choroby.....	31
Tabela 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla terapii skojarzonej KOB+WEM i dla komparatora WEM w analizie podstawowej	32
Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla terapii skojarzonej KOB+WEM i dla komparatora WEM w analizie wrażliwości	32
Tabela 14. Podsumowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN).....	33
Tabela 15. Koszt leczenia biegunki w perspektywie NFZ i wspólnej	34
Tabela 16. Koszt leczenia hiperkeratozy w perspektywie NFZ i wspólnej	34
Tabela 17. Koszt leczenia odwarstwienia siatkówki w perspektywie NFZ i wspólnej	35

Tabela 18. Alternatywny koszt leczenia odwarstwienia siatkówki na podstawie statystyk JGP	35
Tabela 19. Koszt leczenia raka kolczystokomórkowego skóry	36
Tabela 20. Koszt leczenia rogowiaka kolczystokomórkowego	36
Tabela 21. Koszt leczenia krwotoku	36
Tabela 22. Odsetek chorych leczonych daną technologią po progresji choroby	38
Tabela 23. Wycena terapii ipilimumabem	39
Tabela 24. Koszt lomustyny.....	39
Tabela 25. Odsetek chorych leczonych daną technologią po progresji choroby	40
Tabela 26. Schematy dawkowania chemioterapii użyte w analizie	40
Tabela 27. Koszt tygodniowy poszczególnych chemioterapii.....	41
Tabela 28. Koszt tygodniowy chemioterapii ważony udziałami	41
Tabela 29. Przeciętna miesięczna częstość korzystania z poszczególnych świadczeń przez chorych poddanych chemioterapii	41
Tabela 30. Wyceny punktowe oraz wyceny wartości jednego punktu dla poszczególnych świadczeń.....	43
Tabela 31. Tygodniowy koszt świadczeń związanych z monitorowaniem chorego leczonego chemioterapią w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.....	45
Tabela 32. Odsetek chorych stosujących dane leczenie BSC	46
Tabela 33. Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego.....	47
Tabela 34. Koszt leczenia przeciwbólowego uwzględniony w analizie.....	48

Tabela 35. Ceny i udziały w rynku leków stosowanych w leczeniu przerzutów czerniaka złośliwego do kości	49
Tabela 36. Oszacowany tygodniowy koszt terapii farmakologicznej przerzutów czerniaka złośliwego do kości	49
Tabela 37. Przeciętna liczba dni hospitalizacji związana w wykonaniem radioterapii u chorych na czerniaka skóry	50
Tabela 38. Wycena świadczeń z zakresu radioterapii	51
Tabela 39. Koszt wykonania radioterapii przerzutów do kości i radioterapii paliatywnej w przeliczeniu na tydzień	51
Tabela 40. Odsetki chorych kwalifikujących się do radioterapii przerzutów do kości i radioterapii paliatywnej	51
Tabela 41. Wycena tygodniowego kosztu opieki paliatywnej	52
Tabela 42. Przeciętna miesięczna częstość korzystania przez chorych z poszczególnych świadczeń w zależności od otrzymywanego leczenia - BSC.....	53
Tabela 43. Tygodniowy koszt świadczeń związanych z monitorowaniem chorego leczonego BSC w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej	53
Tabela 44. Wartości wykorzystane do oszacowania kosztów pośrednich wraz ze źródłami danych.....	55
	56
	56
	56
	57
	57
	57
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	64

[Redacted]	72
[Redacted]	72
[Redacted]	73
[Redacted]	73
[Redacted]	75
[Redacted]	75

Tabela 55. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....77

[Redacted]	81
[Redacted]	86
[Redacted]	91
[Redacted]	97

	
	
	103

	
	
	108

Tabela 62. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....115

	
	116

	
	120

Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....131

Tabela 66. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....131

Tabela 67. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych135

Tabela 68. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych138

Tabela 69. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych138

Tabela 70. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych138

Tabela 71. Oszacowane oraz uzyskane od Zamawiającego wartości AIC dla poszczególnych krzywych.....	142
Tabela 72. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	143

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	59
Rysunek 2. Zestawienie krzywych KM dla TToT oraz ich modeli.....	67
Rysunek 3. Zestawienie krzywych KM dla PFS oraz ich modeli	68
Rysunek 4. Krzywe skumulowanego ryzyka (hazardu) śmierci w ramieniu interwencji i komparatora.....	70
Rysunek 5. Zestawienie krzywych KM dla OS oraz ich modeli	71
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	132
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	140

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Analiza weryfikacyjna AOTM dla leku Yervoy w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem;
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AWA/054_AWA_OT_4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf (data dostępu 20.01.2016r.)
 3. Beusterien KM., Szabo SM., Kotapati S. i in., *Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia* British Journal of Cancer. 2009. 101, 387 – 389
 4. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona*. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.), wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125
 5. CESifo DICE Report 2/2012, End of life drug policies in the UK, Australia and Germany
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bonefos® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cotellic® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamidronat medac® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamisol® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Actavis® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
-

-
13. Chen SC., Bayoumi AM., Soon SL. i in., *A Catalog of Dermatology Utilities: A Measure of the Burden of Skin Diseases*, J Investig Dermatol Symp Proc. 2004 Mar;9(2):160-8.
 14. Cost-Effectiveness Analysis Registry, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 19.11.2015 r.)
 15. Curl P., Vujic I., J. van 't Veer L. i in., *Cost-Effectiveness of Treatment Strategies for BRAF Mutated Metastatic Melanoma*, PLoS One.2015 10(4)
 16. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 17. Dane refundacyjne NFZ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> Delea TE., Jordan Amdahl, Wang W. i in., *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):367-80
 18. du Bois A., Lück HJ., Meier W. i in., *A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer*, J Natl Cancer Inst. 2003 Sep 3;95(17):1320-9
 19. Gorayski P., Burmeister B., Foote M., *Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications* Future Oncol. (2015) 11(3), 525–534
 20. Hatswell A., Pennington B., Pericleous L. I in., *Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death* Health and Quality of Life Outcomes, 2014, 12:140
 21. <http://www.drugs.com/health-guide/hyperkeratosis.html> (data dostępu 09.12.2015 r.)
 22. Informator o umowach NFZ na rok 2015
 23. Jarosz J., Hilgier M., i in., *Leczenie bólów nowotworowych*, Nowa Medycyna 2002
 24. Jarosz J., *Postępowanie w bólach nowotworowych*, PTOK 2013
 25. Koopmanschap M. A i in. 1995. *The friction cost method for measuring indirect costs of disease*, Journal of Health Economics 14 pp(171-189)
 26. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych, METODYKA, BADANIE PILOTAŻOWE I REKOMENDACJE. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa Warszawa — grudzień 2014
 27. ██████████ Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na
-

nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF-
analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

28. Kwartalna informacja o rynku pracy w I, II, III oraz IV kwartale 2014r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-bezrobotni-bierni-zawodowo-wg-bael/kwartalna-informacja-o-ryнку-pracy-w-ii-kwartale-2015-r-,12,21.html> (data dostępu 16.11.2015r.)
 29. Lambert P.C., Modeling of the cure fraction in survival studies, 2007 The Stata Journal 2007, Number 3
 30. Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P. A. i in., *Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study*, Lancet Oncol 2014; 15: 436–44
 31. Leppert W. *Current situation of palliative care in Poland*, <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1265317>
 32. Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., *Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej*, Medycyna Paliatywna 2009; 1: 1–10
 33. Lloyd A., Nafees B., Narewska J. i in., *Health state utilities for metastatic breast cancer*, British Journal of Cancer (2006) 95, 683 – 690
 34. Łuczak J *Opieka Paliatywna. Medycyna Paliatywna - medycyna bez bólu*, Medycyna Praktyczna 2013.
 35. Matter-Walstra K., Braun R., Kolb C. i in., *A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-positive melanoma in the Swiss setting*, Br J Dermatol. 2015 Sep 2.
 36. METODYKA POMIARU KOSZTÓW POŚREDNICH W POLSKIM SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA. Raport Ernst & Young Warszawa 2013
 37. Nafees B., Stafford M, Gavriel S., Bhalla S., Watkins J., *Health state utilities for non small cell lung cancer*, Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6:84
 38. National Institute for Health and Care Excellence 2012, *Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma*, Single Technology Appraisal: Evidence Review Group Report
-

-
39. National Institute for Health and Care Excellence 2014a, *Dabrafenib for the treatment of unresectable, advanced or metastatic BRAFv600 mutation-positive melanoma*, Single Technology Appraisal: Evidence Review Group Report
 40. National Institute for Health and Care Excellence 2014b, *Ipilimumab for previously untreated unresectable malignant melanoma*, Single technology appraisal (STA)
 41. National Institute for Health and Care Excellence 2015a, *Melanoma (unresectable, metastatic, ipilimumab naive) –pembrolizumab*, Final appraisal determination committee papers
 42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 43. National Institute for Health and Care Excellence 2015b, Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma, Single Technology Appraisal committee papers
 44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu 19.04.2016 r.)
 45. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013;
 46. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
 47. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 48. Puzanov I., Amaravadi R.K., McArthur G.A., Long-term outcome in BRAFV600E melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression 2015 European Journal of Cancer
 49. Raport techniczny modelu globalnego cobimetynib_mM_CoBRIM_ITT_technical_report_v1.7_20160628, dane dostarczone przez Zamawiającego
-

-
50. Raport 2015: Badanie ankietowe rynku pracy. Narodowy Bank Polski
http://www.nbp.pl/publikacje/arp/raport_2015.pdf (data dostępu 31.12.2015r.)
 51. Roczne wskaźniki makroekonomiczne, Główny Urząd Statystyczny.
<http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> (data dostępu 16.11.2015r.)
 52. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,
http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 53. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 54. Scheffler J. Leczenie przerzutów nowotworowych do kośćca radioizotopami korelacje kliniczne i radiologiczne. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. 2008
 55. Shih V., Renske MH., Bui CT. i in., *Targeted Therapies Compared to Dacarbazine for Treatment of BRAFV600E Metastatic Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis*, Journal of Skin Cancer Volume 2015
 56. Strona internetowa WHO: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 04.12.2015 r.)]
 57. Ustawa z dnia 11 maja 2012 r. o zmianie ustawy o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych oraz niektórych innych ustaw).
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000637> (data dostępu 16.11.2015r.)
 58. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 59. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 60. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-

-
61. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf
 62. Załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 36/2004 w sprawie zmiany "Katalogu świadczeń onkologicznych"
 63. Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 64. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
 65. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 66. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie wraz z późniejszymi aktualizacjami
 67. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 68. Zarządzenie Nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 69. Zweryfikowany szacunek produktu krajowego brutto za lata 2010-2014, Główny Urząd Statystyczny, Notatka Informacyjna. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rachunki-narodowe/roczne-rachunki-narodowe/zweryfikowany-szacunek-produktu-krajowego-brutto-za-lata-2010-2014,9,1.html> (data dostępu 16.11.2015r.)
-