

**Niwolumab
w skojarzeniu z ipilimumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon śluzo-
wych w stadium zaawansowania III
(nieoperacyjny) lub IV z ekspresją
PD-L1 poniżej 5%
– analiza ekonomiczna**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2018 r.



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Lista osób zaangażowanych w aktualizację analizy.....	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
2.1. Populacja	11
2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)	11
2.3. Technologia opcjonalna	12
2.4. Wyniki (punkty końcowe).....	12
3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
4. Metodyka analizy ekonomicznej.....	16
4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	16
4.2. Perspektywa	16
4.3. Horyzont czasowy.....	16
4.4. Dyskontowanie.....	17
4.5. Technika analityczna	17
4.6. Struktura modelu	17
4.7. Walidacja modelu.....	20
5. Parametry modelu	22
5.1. Sekwencje schematów leczenia	22
5.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej.....	23
5.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	24
5.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu	24
5.4.1. Zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu	24
5.5. Bezpieczeństwo.....	27
5.5.1. Działania niepożądane.....	27
5.5.2. Wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności	28
5.6. Koszty	29
5.6.1. Koszty niwolumabu i ipilimumabu	30
5.6.2. Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka (2. linia leczenia)	31
5.6.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce	
31	
5.6.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii	31
5.6.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych	32
5.6.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii.....	33
5.6.7. Koszt leczenia działań niepożądanych	34

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu• Zbieranie danych kosztowych• Dostosowanie modelu• Analiza krzywych przeżycia• Wykonanie obliczeń• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Opracowanie dokumentu• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu• Zbieranie danych kosztowych• Wykonanie obliczeń• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych• Przegląd użyteczności stanów zdrowia• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu• Analiza krzywych przeżycia• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych• Przegląd użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koncepcja analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: wrzesień 2016 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<p>Zakres aktualizacji:</p> <ul style="list-style-type: none">• Analiza kosztów• Krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji z ekspresją PD-L1<5%• Dostosowanie danych do zaktualizowanego badania ankietowego (mn. udziały poszczególnych schematów leczenia w II linii)• Dostosowanie analizy do zmienionych zapisów obecnego i projektowanego programu lekowego• Odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koncepcja analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia aktualizacji analizy: styczeń 2018 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

INDEKS SKRÓTÓW

AIC	kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BIC	kryterium informacyjne Bayesowskie
BRAF(-)	brak mutacji w genie BRAF
BRAF(+)	obecność mutacji w genie BRAF
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza koszty-żyteczność (ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
d	dzień/doba
DTIC	Dakarbazyna
Dz.U.	Dziennik Ustaw
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Exp()	Funkcja wykładnicza (eksponencjalna)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
kg	kilogram
ln	logarytm o podstawie naturalnej
LY	lata życia (ang. <i>Life years</i>)
m.c.	masa ciała
m²	metr kwadratowy (miara powierzchni)
mg	milligram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIWO	Niwolumab
Nr	numer
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej (ang. <i>Programmed death receptor -1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt.	punkt
PLN	Polski Nowy Złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality-adjusted life years</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
tys.	tysiąca, tysięcy
Ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wymagania minimalne	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu

STRESZCZENIE

Cel analizy

W związku ze zmianami w zapisach proponowanego programu lekowego dla interwencji wnioskowanej, a także zmianami w zapisach obecnie obowiązujących programów lekowych w czerniaku, w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań, przeprowadzono aktualizację analizy względem pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach wnioskowanego programu lekowego (pierwsza linia leczenia, pacjenci z ekspresją PD-L1 < 5%).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (██████████).

Ocenę opłacalności stosowania niwolumabu (NIWO) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) przeprowadzono w ramach analiz koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie NIWO+IPI vs komparator: niwolumab podawany w monoterapii, który obecnie w warunkach polskich jest refundowany w ramach programu lekowego: „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*”.

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (w tym: *ekspresja PD-L1 poniżej 5%*).

Zastosowany schemat leczenia determinuje wybór schematu w kolejnej linii leczenia, w związku z czym należy mieć na uwadze, że wybór technologii lekowej pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność leczenia. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka w Polsce.

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym, powalającym na uwzględnienie całości kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem czerniaka.

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) finansującego świadczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego. Model będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, został przygotowany na podstawie modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (██████████), w której rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii.

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

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu zakresów wartości parametrów wejściowych do modelu na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z monoterapią niwolumabem wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia (1,2 roku, wartość zdyskontowana) oraz życia w pełnym zdrowiu (0,78 QALY, wartość zdyskontowana).

Dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną wynosi 101 tys. zł i znajduje się poniżej proggu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Głównym powodem było przyjęcie nowych krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, co oznaczało całkowite przemodelowanie danych wyznaczających prawdopodobieństwa progresji choroby oraz zgonu dla obu ramion modelu. Przesłankami dla przeprowadzonej aktualizacji były: potrzeba wykorzystania danych bezpośrednio opisujących skuteczność porównywanych terapii w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5% oraz dostępność krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w długim okresie obserwacji (36 miesięcy). Aktualizacja analizy ekonomicznej spowodowała wzrost wiarygodności jej wyników, ze względu na przyjęcie spójnych danych dla OS pochodzących z tej samej próby klinicznej (w wersji analizy z 2016 roku, w modelowaniu przebiegu przeżycia uwzględniono dane pochodzące z różnych prób klinicznych).

Wnioski końcowe

Niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia czasu bez progresji choroby oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest opłacalną opcją terapeutyczną w porównaniu z monoterapią niwolumabem w ramach 1. linii leczenia u chorych na czerniaka skóry lub błony śluzowej z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

1. CEL ANALIZY

W związku ze zmianami w zapisach proponowanego programu lekowego dla interwencji wnioskowanej, a także zmianami w zapisach obecnie obowiązujących programów lekowych w czerniaku, w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań, przeprowadzono aktualizację analizy względem pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach wnioskowanego programu lekowego (pierwsza linia leczenia, pacjenci z ekspresją PD-L1 < 5%).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) opisanym w rozdziale 2 (str. 11.)

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

2.1. Populacja

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego [8]:

[REDACTED]

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie [8].

2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w terapii chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, jako leczenie skojarzone z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) podawane w 1. linii terapii.

Oceniana technologia medyczna zawiera:

1. produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:
 - Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml; kod EAN 5909991220501;
 - Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518;
2. produkt leczniczy Yervoy® (ipilimumab) dostępny w dwóch prezentacjach:
 - Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), dawka 5 mg/ml, opakowanie handlowe 1 fiol.po 10 ml; kod EAN 5909990872442;
 - Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), dawka 5 mg/ml, opakowanie handlowe 1 fiol.po 40 ml; kod EAN 5909990872459.

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [4] oraz analizie klinicznej [5].

2.3. Technologia opcjonalna

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jako technologię opcjonalną przyjęto monoterapię niwolumabem, zgodnie z opisem zawartym w Analizie problemu decyzyjnego [4]. Obecnie w warunkach polskich niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [9], w grupie pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, zarówno w 1. jak i w 2. linii leczenia.

Wybór technologii opcjonalnej został dokonany w oparciu o polskie wytyczne leczenia chorych na czerniaka (szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [4]) oraz w oparciu o badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych prowadzących leczenie chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 11.1, str. 69.). Odpowiedzi ekspertów potwierdziły że znaczna część pacjentów, którzy obecnie rozpoczęliby terapię 1. linii niwolumabem, po uzyskaniu możliwości leczenia skuteczniejszą terapią skojarzoną (niwolumab+ipilimumab) otrzymałaby wnioskowany schemat leczenia.

2.4. Wyniki (punkty końcowe)

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie, którego celem była symulacja przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach modelowania oszacowano przypadające na dożywotni horyzont czasowy, z uwzględnieniem dyskontowania, następujące wyniki:

- koszty;
- wyniki zdrowotne: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Na podstawie kosztów oraz wyników zdrowotnych wyznaczono koszty inkrementalne oraz współczynniki ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ICER (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

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

4. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytoczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej de novo w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej,
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [5]. W celu kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji i komparatora wykorzystano model ekonomiczny z analizy [50] (przygotowany w celu oceny opłacalności technologii medycznych w czerniaku skóry lub błon śluzowych), dostosowując go na potrzeby bieżącego raportu.

4.2. Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Porównywane technologie lekowe są finansowane ze środków publicznych w ramach programów lekowych albo chemioterapii, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. W pozostałych kategoriach kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pacjent również nie partycypuje. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ+pacjent) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

4.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Wiek początkowy pacjentów w modelu wynosi 60 lat [42], co oznacza, że w momencie zakończenia horyzontu analizy osiągną oni 90 rok życia. Niewielki odsetek pacjentów, którzy przeżyli do 30. roku wskazuje, że wybrany horyzont pozwala uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz Wytocznymi HTA [1].

4.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,3]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

4.5. Technika analityczna

Jako końcowy rezultat modelowania przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz technologii opcjonalnych.

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną;
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną.

Analiza koszty-użyteczność jest analizą wymaganą przez Wymagania Minimalne [3]. Przeprowadzenie analizy koszty-efektywność zalecane jest, jeśli w przypadku stwierdzenia istotnych różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi nie jest możliwe oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość [3]. W przypadku niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono zarówno analizę koszty-użyteczność jak i koszty-efektywność. Analiza koszty-efektywność dostarcza istotnych informacji w zakresie samej tylko analizy przeżycia, bez uwzględniania jakości życia.

Ponadto, przeprowadzona została analiza wrażliwości, w ramach której:

- określono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- uzasadniono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- przeprowadzono oszacowania (właściwe dla analiz koszty-użyteczność i koszty-efektywność), przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności.

Przeprowadzona została również analiza progowa.

4.6. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab-ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego. Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywoć.

Model będący skróconym kalkulem wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, został przygotowany w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka, a utworzono go opierając się na skróconym kalkulem wykorzystanym w analizie ekonomicznej [50] [50] (autorzy niniejszej analizy dostosowali model [50], w którym rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii, tak aby raportował on koszty i efekty związane z terapią skojarzoną na potrzeby obecnej analizy koszty-użyteczność. Autorzy bieżącego raportu dostosowali strukturę modelu biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz wyniki przedstawione w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [5], zaktualizowali i dodali odpowiednie dane kosztowe oraz wprowadzili wyniki badania ankietowego dotyczącego aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [31]).

W oryginale model został udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb i pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego ICON (<http://www.iconplc.com/>), uwzględniając perspektywę Stanów Zjednoczonych.

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem czerniaka. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywności.

W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia*, *Progresja/kolejna linia leczenia*, *Zgon*. Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami przedstawia Wykres 1 (str. 20.)

W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia*. W stanie *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia* uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w trakcie leczenia pacjenta w tym stanie (tj. w trakcie 1. linii leczenia). Pacjent pozostaje w stanie *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia* do chwili progresji albo zmiany leczenia spowodowanej wystąpieniem nieakceptowalnej toksyczności (co oznacza przejście do stanu *Progresja/kolejna linia leczenia*) albo zgonu (co oznacza przejście do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 5.4, str. 24.) Prawdopodobieństwo wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej [5].

U pacjenta, który przeszedł do stanu *Progresja/kolejna linia leczenia* następuje zmiana leczenia (zastosowanie kolejnej linii leczenia). W stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* znajdują się pacjenci z progresją choroby (której prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji oraz krzywe przeżycia całkowitego) lub nietolerancją wcześniejszej terapii (w czasie której wystąpiła nieakceptowalna toksyczność) i nie nastąpił zgon (którego prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego). Stan *Progresja/kolejna linia leczenia* odpowiada zatem przebiegowi choroby po progresji lub zmianie leczenia mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia. W stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie kolejnej linii, co w modelu nie zostało zaznaczone odrębnym stanem modelu. Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach 1. linii oraz (ewentualnie) w liniach następnych, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji w ramach 1. linii leczenia ujęta w jednym stanie modelu (*Progresja/kolejna linia leczenia*) pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywności. W trakcie przebywania w stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* możliwe jest pozostanie w tym stanie albo zgon (co oznacza przejście do stanu *Zgon*).

W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co miesiąc (tj. długość cyklu modelu = 1 miesiąc). W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania progresja albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę do połowy cyklu. Korekta do połowy cyklu sprawia, że w modelu progresja albo zgon następuje „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób

prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku albo pod koniec cyklu modelu. W modelu przyjęto, że wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności ma miejsce po trzech miesiącach leczenia.

Cykl modelu wynosi 1 miesiąc, co odpowiada faktowi, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu są znaczące w skali miesiąca (co jest widoczne w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [5], w zakresie oceny przeżycia bez progresji oraz przeżycia ogólnego).

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania CheckMate 067 (zobacz rozdział 5.3, str. 24.). Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (PFS, OS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez progresji*.

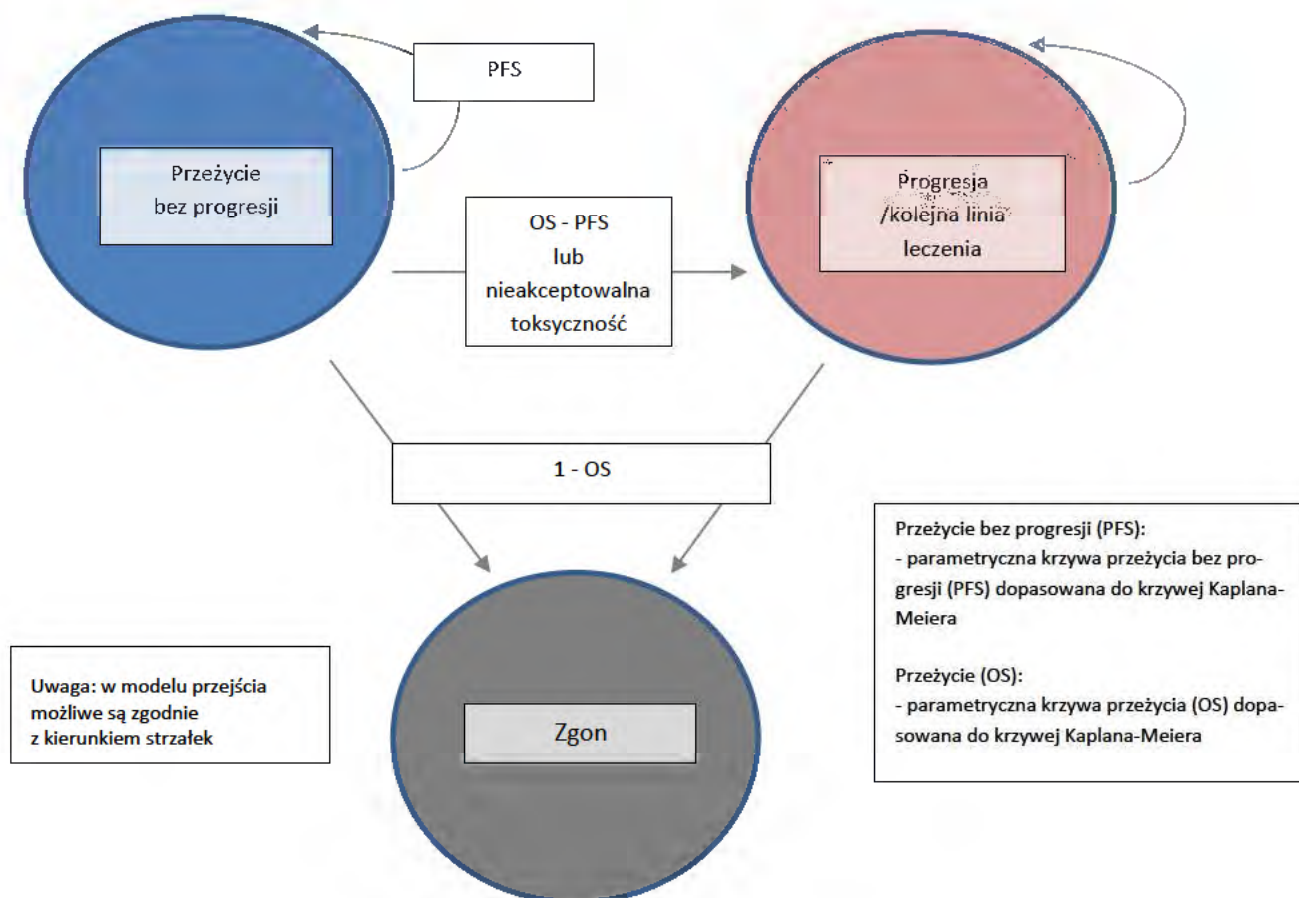
Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (wyznaczany w ramach analizy kosztu-użyteczność, CUA) oraz ICER (wyznaczany w ramach analizy koszty-efektywność, CEA):

$$ICUR = \frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

$$ICER = \frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

Wykres 1.

Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem



4.7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (zobacz 11.2, str. 82.) odnaleziono sześć opracowań porównujących terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab z niwolumabem podawanym w monoterapii w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych: PBS 2015 [34], Jensen 2016 [46], NCK 2015 [37], Oh 2017 [69], Kohn 2017 [70], Pike 2017 [71]. Porównanie wyników odnalezionych publikacji z rezultatami bieżącej analizy przedstawiono w rozdziale Dyskusja i wnioski.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [5].

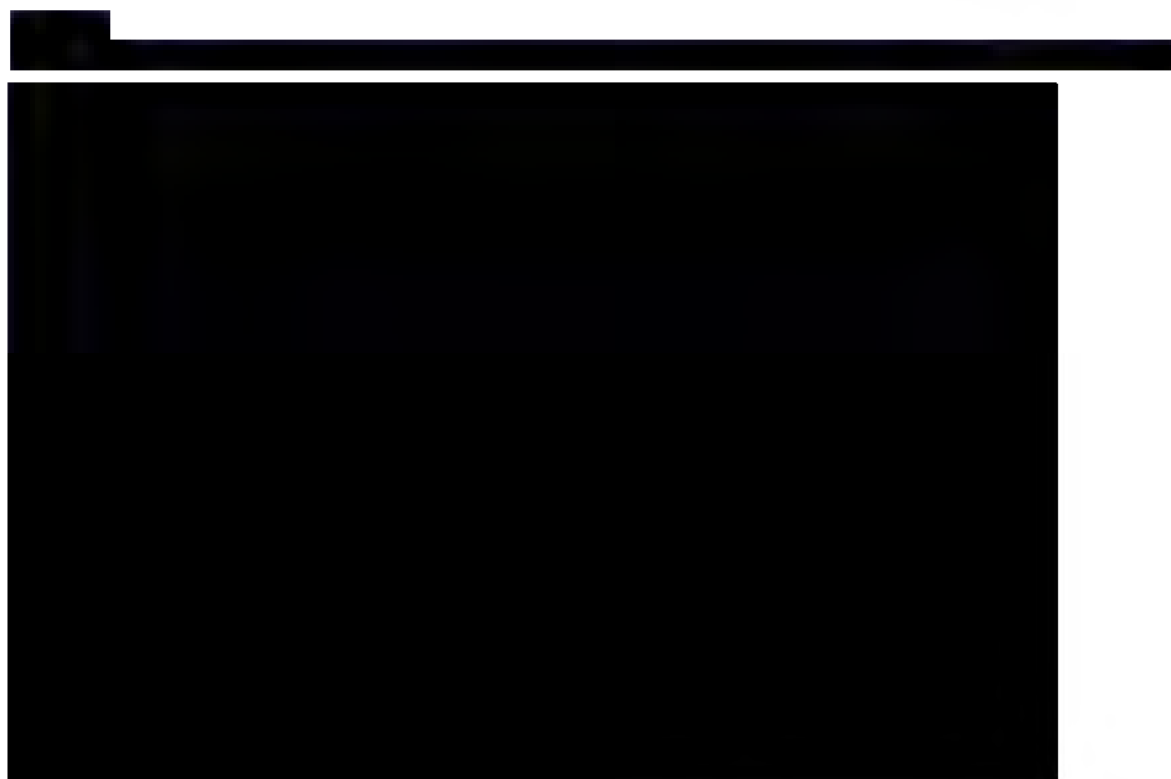
5. PARAMETRY MODELU

5.1. Sekwencje schematów leczenia

Zastosowany schemat leczenia w dużym stopniu determinuje wybór schematu w kolejnej leczenia, co oznacza, że wybór początkowej technologii lekowej pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność terapii. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto na podstawie odpowiedzi trzech polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 11.1, str. 69.) Tabela 2 przedstawia udziały technologii lekowych stosowanych w 2. linii leczenia po wcześniejszej terapii interwencją oraz komparatorem.

Technologia	Opis	Udziały (%)		
		Interwencją	Komparatorem	Wszystko
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Podsumowanie sekwencji schematów leczenia dla rozpatrywanych interwencji i komparatora zaprezentowano w formie wykresu.



5.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej ([redacted] [5]). Analizę kliniczną wykonano w formie przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Modelowanie wyników zdrowotnych (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej.

Badanie kliniczne CheckMate 067 (CA 209-067) (publikacje Larkin 2015 [42], Wołchok 2017 [61], CSR 2016 [43]) to prospektywne wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) w porównaniu z monoterapią niwolumabem (NIWO) oraz ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia wcześniej nieleczonych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV (314 pacjentów było leczonych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab, 316 pacjentów było leczonych niwolumabem). Zgodnie z wyborem komparatorów opisanym w Analizie problemu decyzyjnego [4], przeprowadzonym w oparciu o zasady postępowania diagnostycznego - terapeutycznego w leczeniu czerniaków skóry, pochodzące z 2016 roku, powszechną praktykę kliniczną w Polsce, jak również finansowane ze środków publicznych wskazanie do terapii ipilimumabem, niniejszy lek nie stanowi odpowiedniego komparatora dla leczenia skojarzonego NIWO+IPI. W związku z powyższym grupa pacjentów uczestniczących w badaniu Larkin 2015 [42], leczonych ipilimumabem, nie została poddana ocenie.

Randomizacja w badaniu CheckMate 067 została stratyfikowana (między innymi) według ekspresji PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$ ekspresji na błonie komórkowej guza), a w grupie z mierzalną ekspresją PD-L1, rozkład pacjentów we wszystkich trzech ramieniach badania był zrównoważony [10], dlatego w analizie wyznaczono prognozę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie krzywych OS i PFS Kaplana-Meiera dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Parametryczne krzywe przeżycia oszacowano opierając się na danych pochodzących z:

- publikacji Wolchok 2017 [61] (*Supplementary Appendix*) - dla przeżycia całkowitego (minimalny okres obserwacji 36 miesięcy),
- Charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® [10] (oraz prezentacji ASCO [56]) – dla przeżycia wolnego od progresji choroby (minimalny okres obserwacji 18 miesięcy).

Zgodnie z danymi z publikacji Wolchok 2017 [61] mediana przeżycia całkowitego w grupie NIWO+IPI nie została jeszcze osiągnięta, jednak minimalny okres obserwacji (3 lata) można uznać za wystarczający, aby wiarygodnie przeprowadzić prognozowanie OS w dłuższym okresie czasu.

5.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową odpowiadającą charakterystyce populacji włączonej do badania CA209-067 (populacja całkowita), zgodnie z publikacją Larkin 2015 [42] oraz dokumentem CSR 2016 [43]. Ponieważ nie odnaleziono informacji o średniej powierzchni ciała pacjentów (parametr ten wpływa na koszty chemioterapii, czyli interwencji stosowanych w 2. linii leczenia), wartość w modelu przyjęto jak w analizie [50].

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; NIWO+IPI vs NIWO

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	60 lat	Larkin 2015 [42]
Odsetek kobiet	35,4%	Larkin 2015 [42]
Średnia masa ciała	82,44 kg	CSR 2016 [43]
Średnia powierzchnia ciała	1,83 m ²	[50]

5.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu

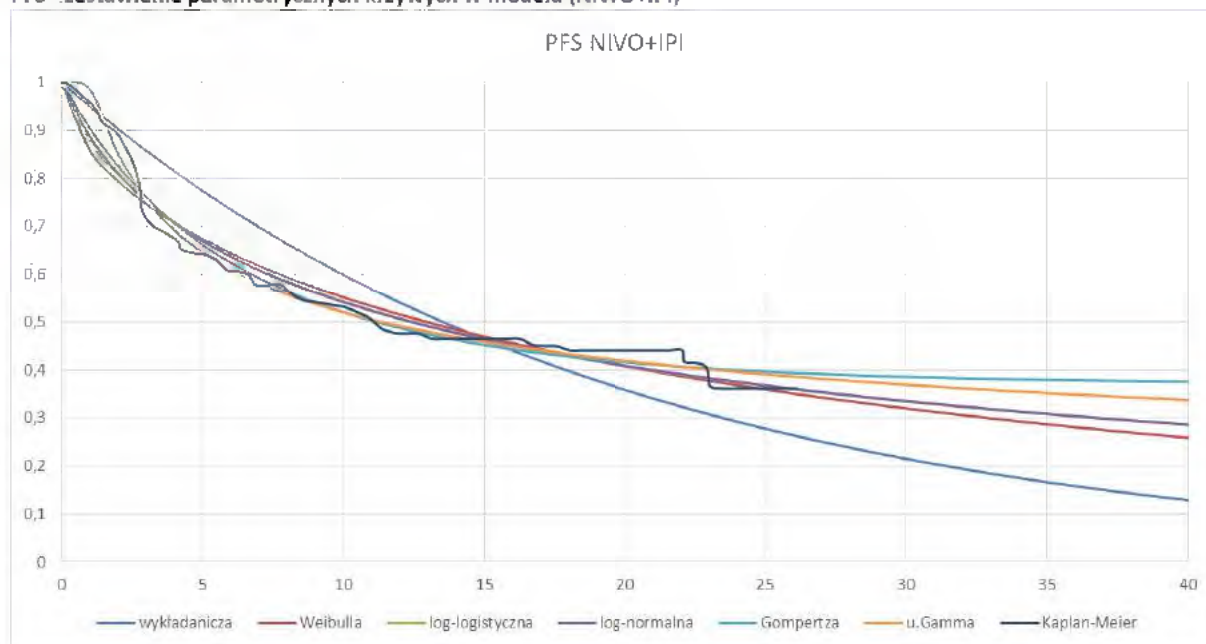
Na potrzeby modelowania krzywymi Kaplana-Meiera OS oraz PFS w badaniu CA209-067 dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz dla monoterapii niwolumabem zostały przyporządkowane parametryczne (tj. określone matematycznymi wzorami) funkcje przeżycia. Wartości OS oraz PFS zostały sczytane z wykresów krzywych Kaplana-Meiera, następnie z wykorzystaniem pakietu statystycznego R, do sczytanych wartości dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza oraz uogólnioną Gamma. Wzory matematyczne odpowiadające poszczególnym krzywym przedstawiono w załączniku (zobacz rozdział 11.5.1). Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, natomiast ocena wizualna dopasowania dopuszczała przyjęcie danej krzywej. Wartości parametrów dla wyznaczonych krzywych parametrycznych przedstawiono w rozdziale 11.5.2.

5.4.1. Zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu

Poniższe wykresy przedstawiają zestawienie parametrycznych krzywych PFS w modelu dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz komparatora (niwolumab w monoterapii), wraz ze źródłowymi krzywymi Kaplana-Meiera.

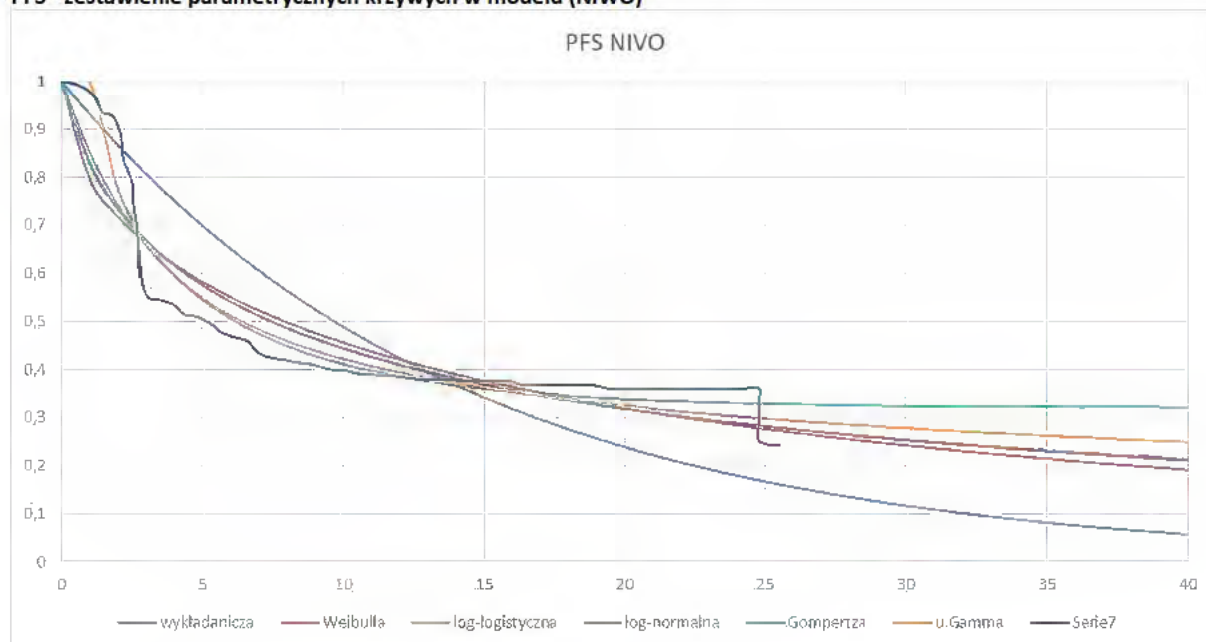
Wykres 3.

PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIWO+IPI)



Wykres 4.

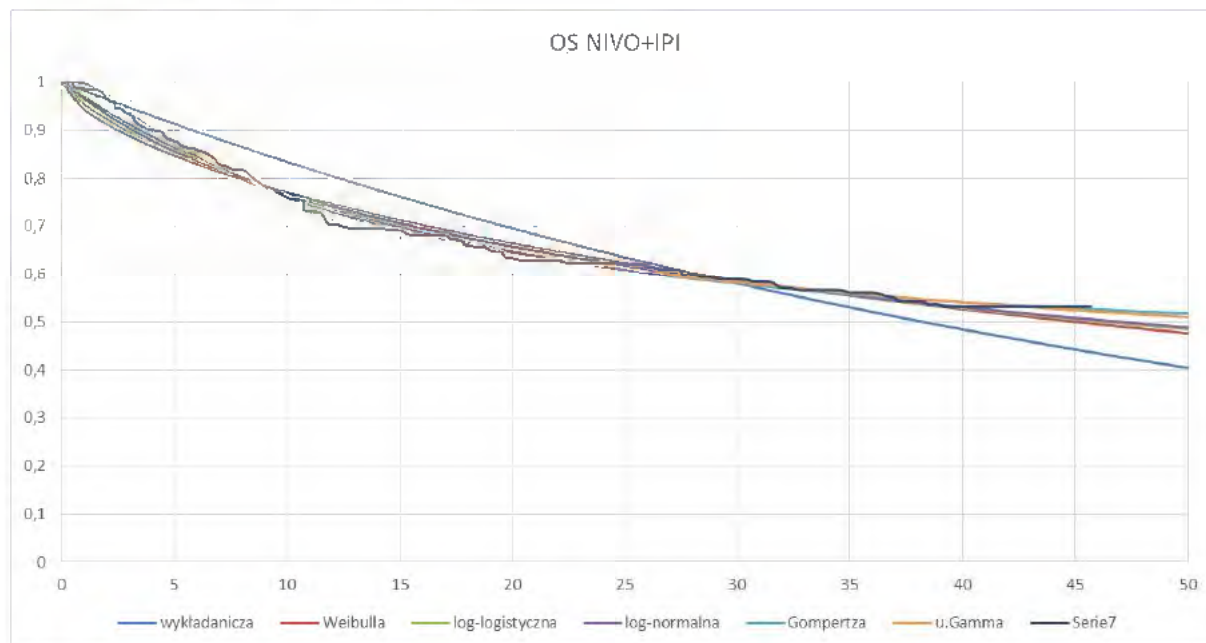
PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIWO)



Poniższe wykresy przedstawiają zestawienie parametrycznych krzywych OS w modelu dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz komparatora (niwolumab w monoterapii), wraz ze źródłowymi krzywymi Kaplana-Meiera.

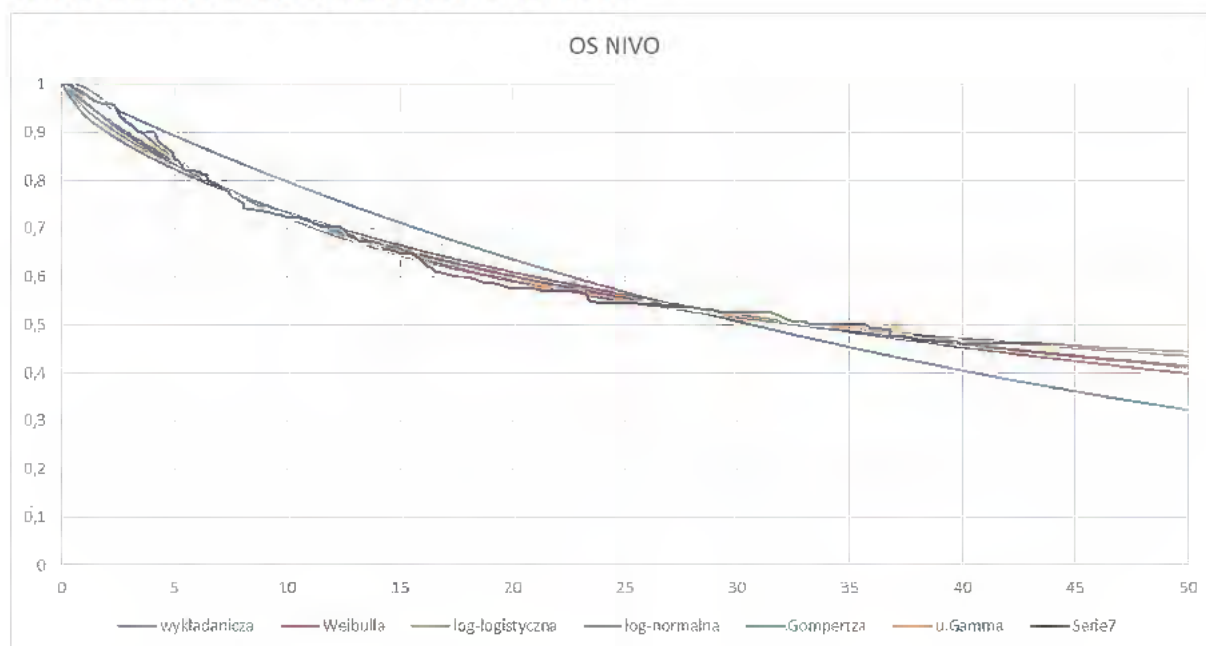
Wykres 5.

OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIWO+IPI)



Wykres 6.

OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIWO)



W przypadku, gdy w danym cyklu modelu odsetek pacjentów, którzy przeżyli był w modelu mniejszy od odsetka pacjentów, którzy przeżyli bez progresji (tj. gdy $OS < PFS$), co z matematycznego punktu widzenia nie powinno mieć miejsca, w modelu przyjęto, że $OS = PFS$.

5.5. Bezpieczeństwo

5.5.1. Działania niepożądane

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem efektów ubocznych zastosowanych leków. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych osiągnie stopień III lub IV według skali WHO konieczne jest zastosowanie leczenia. W przypadku niższych stopni nasilenia, leczenie nie zawsze jest wymagane, zatem w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień \geq III) działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w publikacji Larkin 2015 [42], które wystąpiły w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów, w którejkolwiek z grup stosujących leczenie interwencją lub komparatorem. Nieuwzględnienie innych zdarzeń niepożądanych nie wpłynie na wyniki analizy ekonomicznej, co wynika z bardzo sporadycznego (jednostkowe przypadki) występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, w celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożdanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto dwukrotny wzrost kosztów związanych z leczeniem takich zdarzeń.

Poniżej przedstawiono odsetki pacjentów na ramieniu interwencji i komparatora, u których wystąpiły działania niepożądane. W analizie przyjęto wartości liczbowe raportowane w publikacji Larkin 2015 [42] (zaktualizowane zgodnie z wynikami przedstawionymi w suplemencie do publikacji Wolchok 2016 [61]), co ma charakter założenia konserwatywnego, gdyż w przypadku świądu, nudności oraz osłabienia apetytu wyniki analizy klinicznej [5] wskazują, że brak jest istotnych statystycznie różnic w częstotliwości wymienionych działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia) pomiędzy interwencją a komparatorem.

Tabela 4. Częstości występowania działań niepożądanych (1. linia leczenia)

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w zależności od stosowanej terapii	
	Niwolumab	Ipilimumab + niwolumab
Biegunka	2,9%	9,3%
Zmęczenie	1,0%	4,2%
Świąd	0,3%	1,9%
Wysypka	0,3%	3,2%
Nudności	0,0%	2,2%
Osłabienie apetytu	0,0%	1,3%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	1,3%	8,6%
Wymioty	0,3%	2,2%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	1,0%	6,1%
Zapalenie jelita grubego	1,0%	8,3%
Źródło	CheckMate 067 [42] (zaktualizowane zgodnie z suplementem Wolchok 2016 [61])	

W kolejnej tabeli zestawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w 2. linii leczenia, w zależności od otrzymywanej interwencji, wraz z podaniem źródła danych. Podobnie jak dla 1. linii uwzględniono wyłącznie zdarzenia 3. lub 4. stopnia, które raportowano dla więcej niż 1% pacjentów.

Tabela 5. Częstości występowania działań niepożądanych (2. linia leczenia)

Działanie niepożądane	Ipilimumab	Dakarbazyne	Karboplatyna + Paklitaksel
Biegunka	5,3%	2,0%	2,0%
Zmęczenie	6,9%	3,9%	3,9%
Nudności	2,3%	2,0%	2,0%
Oslabienie apetytu	1,5%		
Wymioty	2,3%	2,0%	2,0%
Zapalenie jelita grubego	5,3%	-	-
Duszności	3,8%	-	-
Anemia	3,1%	4,9%	4,9%
Neutropenia	-	13,7%	13,7%
Źródło	[z Hodi 2010 [45]]	CheckMate 037 [123]	CheckMate 037 [123]

5.5.2. Wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności

W kryteriach wyłączenia z leczenia w ramach programu [8] wymieniono następujące warunki dotyczące nieakceptowalnej toksyczności (w przypadku nieakceptowalnej toksyczności pacjent zostaje wyłączony z leczenia):

[Redacted text block containing criteria for treatment discontinuation due to unacceptable toxicity]

W związku z powyższym w ramach modelowania przyjęto, że część pacjentów będzie wymagało zmiany leczenia w związku z nieakceptowalną toksycznością. W modelu przyjęto wyniki analizy klinicznej dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, uznając, że utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych w największym stopniu odpowiada kryteriom wyłączenia z leczenia w programie lekowym.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania CA209-067 dla porównania NIWO vs DTIC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania: NIWO+IPI vs NIWO ([5])

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana obserwacji: 20,7 miesiąca					
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	123*(39)	4,83 (3,20; 7,29)	4 (3; 5)
	NIWO	313	37*(12)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą niż w grupie leczonej terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (obliczony w analizie klinicznej [5] iloraz szans jest istotny statystycznie). W modelu przyjęto zatem, że 39,3% pacjentów zrezygnuje z leczenia terapią skojarzoną oraz 11,8% terapią niwolumabem.

5.6. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt interwencji stosowanych w 2. linii;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy programów lekowych, Charakterystyki produktów leczniczych).

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [49].

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (dla niwolumabu oraz ipilimumabu) oraz Komunikatów DGL NFZ (załącznik 11.8) o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach terapeutycznych i chemioterapii (dla pozostałych substancji stosowanych w 2. linii).

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

5.6.1. Koszty niwolumabu i ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy® [49] refundowanych w monoterapii w ramach programu lekowego [9] oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 7. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555, 54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	17 077,00	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatny	387,306 ¹
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml	68 309,00	73 773,72	77 462,41	77 462,41	bezpłatny	387,312 ¹

¹ koszt średni ważony liczbą refundowanych mg dla poszczególnych opakowań w okresie 10.2016 – 09.2017 wynosi 387,310 PLN [załącznik 11.8]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

5.6.2. Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka (2. linia leczenia)

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii 2. linii w leczeniu czerniaka, oszacowane w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [49] (wariant bez RSS) oraz komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 10.2016-09.2017 (wariant z RSS) zostały zestawione w tabeli w załączniku 11.4.1) Poniżej zebrano średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji.

Tabela 9. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii 2. linii

Substancja czynna/lek	Limit refundacji / 1 mg [PLN] ¹	Koszt 1 mg zrefundowanej substancji ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL
dakarbazyne	0,1588	0,1571
karboplatyna	0,2592	0,2266
paklitaksel	0,8060	0,3638
wemurafenib	0,5283	0,3906
dabrafenib	3,8475	2,7761
trametinib	436,5900	85,1876
kobimetynib	20,8591	11,1209

¹ w przypadku różnego limitu refundacji / 1mg obliczono średni koszt ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL

5.6.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [39]. W analizie przyjęto, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab, a także monoterapia niwolumabem oraz ipilimumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[39]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[39]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[39]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.6.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [41]. Przyjęto, że chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia

związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”, w związku z faktem, że leki uwzględnione w schematach chemioterapii są wymienione w katalogu 1n część A (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A) [41].

Tabela 11. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Lek podawany w ramach chemioterapii
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	378,56	dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel

¹ na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia [41];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.6.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszty badań diagnostycznych w programie lekowym dedykowanym leczeniu czerniaka niwolumabem w monoterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych* [39].

Tabela 13. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Koszt roczny [PLN] ¹
Diagnostyka w programie lekowym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem		

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie koszty miesięczne badań diagnostycznych w programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka (niwolumab+ipilimumab, niwolumab w monoterapii, ipilimumab w monoterapii) zgodnie z *Katalogiem ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych* [39]. W kalkulacjach przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Tabela 14. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka

Nazwa substancji stosowanej w ramach leczenia	Parametr		
	Ryczałt roczny za diagnostykę w programach lekowych (punkty)	Koszt roczny za diagnostykę w programach lekowych ¹	Koszt miesięczny za diagnostykę w programach lekowych ²
Niwolumab+ ipilimumab			
ipilimumab	1 462,32	1 462,32 PLN	121,86 PLN
Niwolumab	3 806,15	3 806,15 PLN	317,18 PLN
Dabrafenib+trametynib	6 305,73	6 305,73 PLN	525,48 PLN
Wemurafenib+kobimetynib	5 485,88	5 485,88 PLN	457,16 PLN

¹ ryczałt roczny*koszt 1 punktu (1,00 PLN),

² w kalkulacjach w modelu uwzględniono miesięczny koszt monitorowania (koszt roczny podzielony przez 12 miesięcy).

5.6.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [57].

Tabela 15. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40 PLN /miesiąc

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [57];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [57] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.6.7. Koszt leczenia działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapiami interwencją i komparatorem przyjęto w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi (), którzy wskazali sposób postępowania stosowany w polskiej praktyce klinicznej (odpowiedzi ekspertów oraz rozwiązania zaimplementowane w analizie zaprezentowano w Załączniku 11.4.2). W oszacowaniu kosztów jednostkowych przyjęto następujące założenia:

- W przypadku konieczności hospitalizacji jej koszt zostanie rozliczony w ramach grupy JGP J47 (Duże guzy skóry) i wyniesie 3 353,00 PLN (wartość punktowa 3 353 [58] i średni koszt za 1 punkt wynoszący 1,00 PLN),
- W przypadku leczenia ambulatoryjnego ma miejsce wizyta w poradni onkologii, rozliczana jako Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, z wartością punktową 33 [59] i średnim koszcie za 1 punkt wynoszącym 1,00 PLN, co łącznie oznacza koszt równy 33,00 PLN,
- W przypadku leczenia świądu, wysypki, nudności i wymiotów dodatkowo doliczono koszt jednego lub więcej z leków stosowanych ambulatoryjnie: deksametazonu, klobetazolu, tietyloperazyny; założono że zużyte zostanie jedno opakowanie leku (kalkulacja ich kosztów jednostkowych znajduje się w Załączniku 11.4.2).

Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapiami stosowanymi w 2. linii przyjęto w oparciu o analizę wpływu na budżet [30] dotyczącą leczenia chorych na czerniaka ipilimumabem. Koszty w ramach tego opracowania zostały również wyznaczone w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi. Wartości występujące w analizie skorygowano o współczynnik wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012-2017 dla obszaru „zdrowie” obliczony zgodnie z danymi GUS [63] (104,2% wartości wyjściowej).

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie zbiorcze kosztów leczenia działań niepożądanych.

Tabela 16. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt leczenia	Źródło	
Biegunka	3 353,00 PLN	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych	
Zmęczenie	33,00 PLN		
Świąd	49,26 PLN		
Wysypka	49,26 PLN		
Nudności	714,33 PLN		
Oslabienie apetytu	33,00 PLN		
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	3 353,00 PLN		
Wymioty	714,33 PLN		
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	3 353,00 PLN		
Zapalenie jelita grubego	3 353,00 PLN		
Zaparcia	43,03 PLN		
Duszności	1 913,93 PLN		[30]
Anemia	435,95 PLN		
Neutropenia ¹	1 236,47 PLN		

¹ w analizie [30] osobno oszacowano koszt leczenia neutropenii stopnia 3. oraz 4. (odpowiednio 336,60 PLN oraz 1 350,24 PLN); na potrzeby bieżącej analizy przyjęto odsetki pacjentów z neutropenią 3. oraz 4. stopnia zgodnie z wynikami badania Hodi 2010 (odpowiednio 8/14 oraz 6/14).

Dodatkowo, w celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto dwukrotny wzrost kosztów związanych z leczeniem takich zdarzeń.

5.7. Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o następujące dane:

- dawkowanie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, oraz monoterapii niwolumabem i ipilimumabem, a także terapii skojarzonej dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetytib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych [8,10,9,11,64,65,66,67] oraz w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania CA209-067 [42]);
- dawkowanie dakarbazyny, karboplatyny i paklitakselu: na podstawie badań klinicznych [28,29,48] oraz w oparciu o średnią powierzchnię ciała przyjętą w analizie [50].

Tabela 17 (str. 36) przedstawia kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia.

Tabela 17. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS)

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana je chorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Niwolumab + ipilimumab										
Niwolumab indukcyjnie			67,08 zł							
Niwolumab podtrzymująco			67,08 zł					486,72 zł		
Ipilimumab			387,31 zł							
Niwolumab										
Niwolumab	3 mg/kg /cykl	2 tygodnie	67,08 zł	247,32 mg	16 590,97 zł	2,17 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (2 tygodnie/cykl)	35 947,10 zł	486,72 zł	1 054,56 zł	317,18 zł
Ipilimumab										
Ipilimumab	3 mg/kg /cykl	3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie)	387,31 zł	247,32 mg	95 789,42 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	138 362,49 zł	486,72 zł	703,04 zł	121,86 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana je dnorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podania ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Wemurafenib+kobimetynib										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,5283 zł	1 920 mg	1 014,28 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	20,8591	60 mg	1 251,55 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w mie-siacu*21/28	59 401,97 zł	108,16 zł	117,17 zł	457,16 zł
Dabrafenib+trametynib										
Dabrafenib	150 mg / dzień	-	3,8475	150 mg	1 154,24 zł	codziennie				
Trametynib	2 mg / dzień	-	436,5900	2 mg	873,18 zł	codziennie	61 667,23 zł	108,16 zł	117,17 zł	525,48 zł
Dakarbazyna										
Dakarbazyna	1 000 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,1588 zł	1 833 mg	291,01 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	420,34 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł
Karboplatyna + paklitaksel										
Paklitaksel	225 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,8060 zł	412 mg	332,42 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)				
Karboplatyna	700 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,2592 zł	1 283 mg	332,63 zł		960,63 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł

¹ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie badań klinicznych;

² niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie badań klinicznych;

³ na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 9, str. 31; rozdział 11.4, str. 98);

⁴ niwolumab, ipilimumab: iloczyn masy ciała (zobacz Tabela 3, str. 24.) oraz dawki jednostkowej: wemurafenib, dabrafenib, kobimetynib, trametynib: dawka dzienna; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

⁵ iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

⁶ liczba podań przypadająca na miesiąc;

⁷ iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

⁸ niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylnie w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 5.6.3, str. 31); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: (podanie dożylnie) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 0, str. 31); wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametynib: wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu

⁹ iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania; wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametynib: 1 wizyta ambulatoryjna / 4 tygodnie

¹⁰ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 5.6.5, str. 32); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 5.6.6, str.33).

Tabela 18. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant z RSS)

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana je dnorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Niwolumab + ipilimumab										
Niwolumab indukcyjnie										
Niwolumab podtrzymująco								486,72 zł		
Ipilimumab										
Niwolumab										
Niwolumab	3 mg/kg /cykl	2 tygodnie	53,67 zł	247,32 mg	13 272,74 zł	2,17 podać (52 tygodnie /12 miesięcy) / (2 tygodnie/cykl)	28 757,60 zł	486,72 zł	1 054,56 zł	317,18 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana je dnorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podania ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Ipilimumab										
		3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstęпах co 3 tygodnie)				1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy /3 tygodnie/cykl)				
Ipilimumab	3 mg/kg /cykl		213,02 zł	247,32 mg	52 684,15 zł		76 099,33 zł	486,72 zł	703,04 zł	121,86 zł
Wemurafenib+kobimetynib										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,3906	1 920 mg	750,01 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	11,1209	60 mg	667,25 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w mie-siacu*21/28	38 034,50 zł	108,16 zł	117,17 zł	457,16 zł
Dabrafenib+trametynib										
Dabrafenib	150 mg / dzień	-	2,7761	150 mg	832,82 zł	codziennie				
Trametynib	2 mg / dzień	-	85,1876	2 mg	170,38 zł	codziennie	30 513,89 zł	108,16 zł	117,17 zł	525,48 zł
Dakarbazyna										
Dakarbazyna	1 000 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,1571 zł	1 833 mg	289,03 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy /3 tygodnie/cykl)	415,96 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Karboplatyna + paklitaksel										
Paklitaksel	225 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,3638 zł	412 mg	155,48 zł	1,44 podañ (52 tygodnie /12 miesięcy)	636,69 zł	378,56 zł	546,81 zł	270,40 zł
Karboplatyna	700 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,2266 zł	1 283 mg	279,04 zł	/(3 tygo- dnie/cykl)				

¹ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametinib; na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel; na podstawie badań klinicznych;

² niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametinib; na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel; na podstawie badań klinicznych;

³ na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 9, str. 31; rozdział 11.4, str. 98);

⁴ niwolumab, ipilimumab; iloczyn masy ciała (zobacz Tabela 3, str. 24.) oraz dawki jednostkowej; wemurafenib, dabrafenib, trametinib; dawka dzienna; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel; iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

⁵ iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

⁶ liczba podań przypadająca na miesiąc;

⁷ iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

⁸ niwolumab, ipilimumab; (podanie dożylne w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 5.6.3, str. 31); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel; (podanie dożylne) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 0, str. 31);

wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametinib; wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu

⁹ iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania; wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametinib; 1 wizyta ambulatoryjna / 4 tygodnie

¹⁰ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametinib; na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 5.6.5, str. 32); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel; na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 5.6.6, str.33).

Zgodnie z opisem zawartym w dokumencie *Technical Report* [51] biorąc pod uwagę podłużną (longitudinalną) strukturę modelu oraz dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z badania CA209-067 wykorzystanie oszacowań uwzględniających zmniejszenie użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi nie mogło być przeprowadzone. Zamiast tego w bieżącym modelu ekonomicznym zdecydowano się przyjąć rozwiązanie opisane w dokumencie *Technical Report* (prezentującym model utworzony dla oszacowania opłacalności terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w USA), zgodnie z którym założono spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przyporządkowano redukcję użyteczności, niezależnie od przyjmowanego leczenia. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane oszacowano na podstawie badań klinicznych (patrz rozdział 5.5.1), natomiast wartość redukcji zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2009 [15] (opisującej wyniki badania przeprowadzonego na grupie 140 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z Wielkiej Brytanii i Australii, z wykorzystaniem metody loterii standardowej (SG, ang. standard gamble). Ponieważ w publikacji Beusterien 2009 nie raportowano spadków użyteczności dla wszystkich występujących w modelu działań niepożądanych, dlatego w takim przypadku przyjęto, że wartość redukcji będzie średnią arytmetyczną z wartości minimalnej i maksymalnej.

Tabela 20. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych (na podstawie publikacji Beusterien 2009)

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Biegunka	-0.060
Zmęczenie	-0.110
Wysypka	-0.030
Nudności	-0.070
Wymioty	-0.070
Zapalenie jelita grubego	-0.130
Duszności	-0.130
Anemia	-0.110
Neutropenia ⁴	-0.110
Średnia arytmetyczna z wartości minimalnej i maksymalnej (świąd, osłabienie apetytu, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT), podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zaparcia)	-0,080

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu [3]. Strategię wyszukiwania, kryteria wyszukiwania oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku (rozdziały 11.3.1 od str. 90, 11.3.2 od str. 92, 11.3.3 od str. 93). Tabela 21 przedstawia wartości minimalne oraz maksymalne użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 21. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego

	Stan choroby przed progresją		Stan choroby po progresji	
	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna
Użyteczność (źródło danych)	0,642 (Hatswell 2014 [22])	0,91 (Beusterien 2009 [15])	0,45 (Shih 2015; wartość dla dakarbazyny [26])	0,763 (Batty 2012 [14])

Opis publikacji włączonych do przeglądu użyteczności przedstawia Tabela 53, str. 93.

Użyteczności wyznaczone w oparciu o model wieloczynnikowy dla stanów choroby przed i po progresji zawierają się w zakresach użyteczności z przeprowadzonego przeglądu systematycznego:

- użyteczność w stanie przed progresją [REDAKTOWANE], zawiera się z w przedziale 0,642 - 0,91;
- użyteczność w stanie po progresji [REDAKTOWANE] zawiera się w przedziale 0,45 - 0,763.

W modelu wykorzystano użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu wieloczynnikowego bazującego na populacji z badania CA209-067 (dokument *Technical Report* [51]). W analizie wrażliwości przyjęto zakresy odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności.

6. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA ORAZ DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 44 838 PLN [7].

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 44\,838$ PLN, tj. 134 514 PLN/QALY.

7. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU

Tabela 22. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
	minimum	maksimum	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: wiek	50 lat	65 lat	Przedział ufności wyznaczony na podstawie liczebności próby (945), średniej (59,6) i odchylenia standardowego (13,69) z badania Check-Mate 067 [43] wynosi 0,87, dlatego zdecydowano się przetestować wartości 55 i 65 lat.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: odsetek kobiet	35,4%	100%	Wartość minimalna i maksymalna
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: masa ciała	82,44 kg	93,00 kg	Kwartyły 1. i 3. [43]
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: powierzchnia ciała	1,83 m ²	nie testowano (parametr ma wpływ wyłącznie na koszty chemioterapii [2. linia w modelu]; wyniki analizy wrażliwości w raporcie [2. załącznik] potwierdziły niewielki wpływ zmian parametru na wyniki analizy)	
Krzywe PFS dla NIWO+IPI	krzywa uogólniona Gamma (krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera; dane CA209-067)	krzywa lognormalna CA209-067 krzywa loglogistyczna CA209-067 krzywa Weibulla CA209-067	Testowano trzecią, czwartą i piątą najlepiej dopasowaną krzywą, z zastrzeżeniem, że analiza wizualna pozwoliła wykluczyć krzywe Gomperta (drugie dopasowanie), które w dłuższym okresie czasu przyjmują stałą wartość
Krzywe OS dla NIWO+IPI	krzywa uogólniona Gamma (krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera; dane CA209-067)	krzywa lognormalna CA209-067 krzywa loglogistyczna CA209-067 krzywa Weibulla CA209-067	Testowano trzecią, czwartą i piątą najlepiej dopasowaną krzywą, z zastrzeżeniem, że analiza wizualna pozwoliła wykluczyć krzywe Gomperta (drugie dopasowanie), które w dłuższym okresie czasu przyjmują stałą wartość
Krzywe PFS dla NIWO	krzywa uogólniona Gamma (krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera; dane CA209-067)	krzywa lognormalna CA209-067 krzywa loglogistyczna CA209-067 krzywa Weibulla CA209-067	Testowano trzecią, czwartą i piątą najlepiej dopasowaną krzywą, z zastrzeżeniem, że analiza wizualna pozwoliła wykluczyć krzywe Gomperta (drugie dopasowanie), które w dłuższym okresie czasu przyjmują stałą wartość
Krzywe OS dla NIWO	krzywa uogólniona Gamma (krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera; dane CA209-067)	krzywa lognormalna CA209-067 krzywa loglogistyczna CA209-067 krzywa Weibulla CA209-067	Testowano trzecią, czwartą i piątą najlepiej dopasowaną krzywą, z zastrzeżeniem, że analiza wizualna pozwoliła wykluczyć krzywe Gomperta (drugie dopasowanie), które w dłuższym okresie czasu przyjmują stałą wartość
Koszty substancji leczniczych, podania leków, monitorowania terapii	Patrz rozdział analizy kosztów	Uwzględnienie odmiennych poziomów kosztów jednostkowych leków w ramach wariantów z i bez RSS, koszty podania leków i monitorowania terapii – nie testowano gdyż koszty te są zdefiniowane w ramach zarządzeń Prezesa NIZ	
Koszty leczenia działań niepożądanych	Patrz analizy kosztów	Przyjęto dwukrotne zwiększenie kosztów działań niepożądanych	Testowano sytuację w której wystąpił wzrost kosztów leczenia działań niepożądanych (wariant konserwatywny, gdyż częstość zdarzeń niepożądanych jest wyższa na ramieniu interwencji)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz
		minimum	/ uzasadnienie zakresu zmienności
Użyteczności	Tabele złożone (rozdział 5.8, str. 41)	Tabela złożona (Tabela 19, str. 41)	Analiza podstawowa: użyteczności z badania CA209-067. Analiza wrażliwości: wartości minimalne i maksymalne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności
Horyzont czasowy	30 lat	10 lat	nie dotyczy
Dyskontowanie	koszty 5%, wyniki zdrowotne 3,5%	koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%	Wymagania minimalne oraz Wytyczne AOTMiT [1,3]
Sekwencyjność: ipilimumab po NIWO	■	■	■
Sekwencyjność: chemioterapia po NIWO+ipi	■	■	■
Próg opłacalności	134 514 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wartość przyjęta zgodnie z Ustawą o refundacji [2]
Śmiertelność w populacji ogólnej	Zgodnie z danymi GUS [12]	Zgodnie z danymi GUS [12]	<p>Wytyczne AOTMiT [1,3]</p> <p>Przyjęto najwyższe i najniższe wartości (ważone udziałami w podgrupach BRAF+/-) wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym</p> <p>Wysokość ustalona urzędowo (bez zakresu zmienności)</p> <p>Krzywe przeżycia uwzględnione w analizie opisu ryzyko zgonu w badanej populacji, w przypadku gdy jest ono niższe niż wynikałoby to z danych o ryzyku zgonu w populacji ogólnej – w modelu przyjmuje ono wartość oszacowaną na podstawie tablic GUS.</p> <p>Mając na uwadze relatywnie krótki horyzont czasowy krzywych Kaplana-Meiera na podstawie których wyznaczono parametryczne krzywe przeżycia, w analizie rozpatrywano również odmienny sposób uwzględnienia danych o śmiertelności w populacji ogólnej: przyjęto, że w każdym z cykli liczba żyjących pacjentów jest dodatkowo redukowana o odsetek oszacowany na podstawie ryzyka zgonu z populacji ogólnej.</p> <p>Wariant testowany w ramach analizy wrażliwości zawiera śmiertelność w okresie początkowym modelu, równocześnie jednak redukuje ryzyko niedoszacowania ryzyka zgonu w okresie końcowym analizy.</p>

8. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Tabela 23 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej.

Tabela 23. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Zdyskontowana liczba lat życia	Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych o jakość	Niedyskontowana liczba lat życia bez progresji	Niedyskontowana liczba lat życia
Niwolumab	6,237	4,850	5,118	8,657
Niwolumab + ipilimumab	7,426	5,629	7,138	10,473

Modelowanie przebiegu życia pacjenta wykazało, że większa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (7,426 lat życia zdyskontowanych vs 6,237). Stosowanie wnioskowanej interwencji pozwala również na zwiększenie jakości życia (4,839 lat zdyskontowanych życia skorygowanych o jakość vs 5,641).

Tabela 24 przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej.

Tabela 24. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia działań niepożądanych	Koszty 2. linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab	1 222 575,19 zł					1 453 995,06 zł
Niwolumab z RSS		35 866,01 zł	10 787,39 zł	587,79 zł	104 891,37 zł	
Niwolumab + ipilimumab	1 416 421,99 zł					1 532 757,06 zł
Niwolumab + ipilimumab z RSS		33 414,65 zł	11 687,43 zł	3 216,04 zł	40 663,48 zł	

Tabela przedstawia koszty jako wyniki modelowania przebiegu życia chorego w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

Koszty terapii skojarzonej są wyższe od kosztów monoterapii niwolumabem co wynika ze zużycia czterech dawek ipilimumabu w fazie indukcji. Koszty 2. linii leczenia są znacząco wyższe po stronie komparatora, co wynika z faktu, że znaczna część pacjentów leczonych w pierwszej linii niwolumabem w monoterapii, w drugiej linii leczona jest relatywnie kosztownym ipilimumabem (po zastosowaniu terapii skojarzonej w pierwszej linii, nie jest prognozowane leczenie ipilimumabem po wystąpieniu progresji).

8.2. Analiza podstawowa

Tabela 25 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania NIWO+IPI vs komparator, w wariantcie z instrumentem dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej), dla populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS, analiza podstawowa

Leczenie	Wyniki inkrementalne				
	Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab + ipilimumab vs niwolumab	1,190	0,780	████████	████████	████████

Wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z monoterapią niwolumabem wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia o 1,2 roku (wartość zdyskontowana) oraz 0,8 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). ██████████

Tabela 26 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania NIWO+IPI vs komparator, w wariantcie bez instrumentu dzielenia ryzyka, dla populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa

Leczenie	Wyniki inkrementalne				
	Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab + ipilimumab vs niwolumab	1,190	0,780	78 762 zł	66 189 zł	101 021 zł

Wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z monoterapią niwolumabem wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia o 1,2 roku (wartość zdyskontowana) oraz 0,8 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie skojarzenia niwolumab+ipilimumab generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o 79 tys. zł), co wynika głównie z otrzymania ipilimumabu w fazie indukcji leczenia.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną wynosi 66 tys. zł (wartość niższa od progu opłacalności 134 514 zł/QALY). **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną wynosi 101 tys. zł (wartość niższa od ustawowej wysokości progu opłacalności 134 514 zł/QALY).**

8.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Tabela 27 przedstawia listę wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab vs niwolumab w monoterapii.

Tabela 27. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości; NIWO+IPI vs NIWO

Numer wariantu	Założenia wariantu	Numer wariantu	Założenia wariantu
0	Analiza podstawowa	13	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna
1	Wiek: minimum	14	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna
2	Wiek: maksimum	15	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla
3	Odsetek kobiet: 0%	16	Użyteczności: minimum
4	Odsetek kobiet: 100%	17	Użyteczności: maksimum
5	Masa ciała: minimum	18	Dyskontowanie: koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%
6	Masa ciała: maksimum	19	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: x2
7	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna	20	Horyzont czasowy: 10 lat
8	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna	21	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO+IPI: chemioterapia min
9	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla	22	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO+IPI: chemioterapia max
10	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna	23	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO: ipilimumab min
11	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna	24	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO: ipilimumab max
12	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla	25	Alternatywny sposób uwzględnienia śmiertelności w populacji ogólnej

Należy zauważyć, że ponieważ oceniana interwencja jest terapią skojarzoną, to istnieje wiele wariantów oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce:

- oszacowanie ceny niwolumabu przy niezmienionej cenie ipilimumabu,
- oszacowanie ceny ipilimumabu przy niezmienionej cenie niwolumabu,
- jednoczesne oszacowanie ceny niwolumabu oraz ipilimumabu dla różnych wariantów zakładających proporcjonalną bądź nieproporcjonalną zmianę ich kosztu jednostkowego.

Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań [3] nie precyzuje sposobu postępowania w przypadku konieczności oszacowania ceny progowej dla terapii złożonej z dwóch lub więcej produktów leczniczych.

W bieżącej analizie oszacowano ceny zbytu netto produktu Opdivo®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wnioski z analizy wrażliwości

Tabela 28. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla interwencji i komparatora w ramach analizy wrażliwości, wariant z RSS

Wariant analizy	Komparator			Interwencja		
	Koszty	LY	QALY	Koszty	LY	QALY
0	█	6,237	4,850	█	7,426	5,629
1	█	6,452	5,015	█	7,749	5,875
2	█	5,907	4,596	█	6,954	5,270
3	█	6,124	4,763	█	7,251	5,496
4	█	6,415	4,986	█	7,718	5,851
5	█	6,237	4,850	█	7,426	5,629
6	█	6,237	4,850	█	7,426	5,629
7	█	5,404	4,213	█	6,547	4,960
8	█	5,387	4,201	█	6,458	4,892
9	█	4,530	3,538	█	5,706	4,321
10	█	6,237	4,820	█	7,426	5,639
11	█	6,237	4,826	█	7,426	5,638
12	█	6,237	4,805	█	7,426	5,645
13	█	5,404	4,186	█	6,547	4,969
14	█	5,387	4,178	█	6,458	4,900
15	█	4,530	3,504	█	5,706	4,334
16	█	6,237	3,476	█	7,426	4,098
17	█	6,237	5,266	█	7,426	6,200
18	█	8,657	6,735	█	10,473	7,938
19	█	6,237	4,850	█	7,426	5,629
20	█	4,031	3,133	█	4,609	3,494
21	█	6,237	4,850	█	7,426	5,629

Wariant analizy	Komparator		Interwencja	
	Koszty	LY	QALY	LY
0	█	6,237	4,850	7,426
22	█	6,237	4,850	7,426
23	█	6,237	4,850	7,426
24	█	6,237	4,850	7,426
25	█	6,664	5,176	8,133
				QALY
				5,629
				5,629
				5,629
				5,629
				6,167

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, wariant z RSS

Wariant analizy	ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER	Progowa CZN wg ICUR
0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				

Wariant analizy	ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER	Progowa CZN wg ICUR
0	██████████	██████████	██████████	██████████
22	██████████	██████████	██████████	██████████
23	██████████	██████████	██████████	██████████
24	██████████	██████████	██████████	██████████
25	██████████	██████████	██████████	██████████

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 30. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla interwencji i komparatora w ramach analizy wrażliwości, wariant bez RSS

Wariant analizy	Komparator			Interwencja		
	Koszty	LY	QALY	Koszty	LY	QALY
0	1 453 995,06 zł	6,237	4,850	1 532 757,06 zł	7,426	5,629
1	1 458 708,87 zł	6,452	5,015	1 546 530,73 zł	7,749	5,875
2	1 428 220,99 zł	5,907	4,596	1 496 362,70 zł	6,954	5,270
3	1 448 384,09 zł	6,124	4,763	1 523 070,38 zł	7,251	5,496
4	1 458 740,74 zł	6,415	4,986	1 544 247,02 zł	7,718	5,851
5	1 252 649,90 zł	6,237	4,850	1 319 022,35 zł	7,426	5,629
6	1 624 911,86 zł	6,237	4,850	1 714 191,03 zł	7,426	5,629
7	1 432 705,83 zł	5,404	4,213	1 509 123,35 zł	6,547	4,960
8	1 431 160,54 zł	5,387	4,201	1 504 071,33 zł	6,458	4,892
9	1 325 772,59 zł	4,530	3,538	1 429 910,06 zł	5,706	4,321
10	1 092 723,42 zł	6,237	4,820	1 175 883,47 zł	7,426	5,639
11	1 153 627,44 zł	6,237	4,826	1 204 593,79 zł	7,426	5,638
12	912 611,72 zł	6,237	4,805	982 984,14 zł	7,426	5,645
13	1 090 775,08 zł	5,404	4,186	1 173 674,13 zł	6,547	4,969
14	1 151 634,12 zł	5,387	4,178	1 202 159,36 zł	6,458	4,900
15	908 644,74 zł	4,530	3,504	978 701,13 zł	5,706	4,334
16	1 453 995,06 zł	6,237	3,476	1 532 757,06 zł	7,426	4,098
17	1 453 995,06 zł	6,237	5,266	1 532 757,06 zł	7,426	6,200
18	2 241 369,39 zł	8,657	6,735	2 309 153,46 zł	10,473	7,938
19	1 455 187,57 zł	6,237	4,850	1 536 367,11 zł	7,426	5,629
20	1 037 813,44 zł	4,031	3,133	1 112 041,48 zł	4,609	3,494
21	1 453 995,06 zł	6,237	4,850	1 540 491,23 zł	7,426	5,629

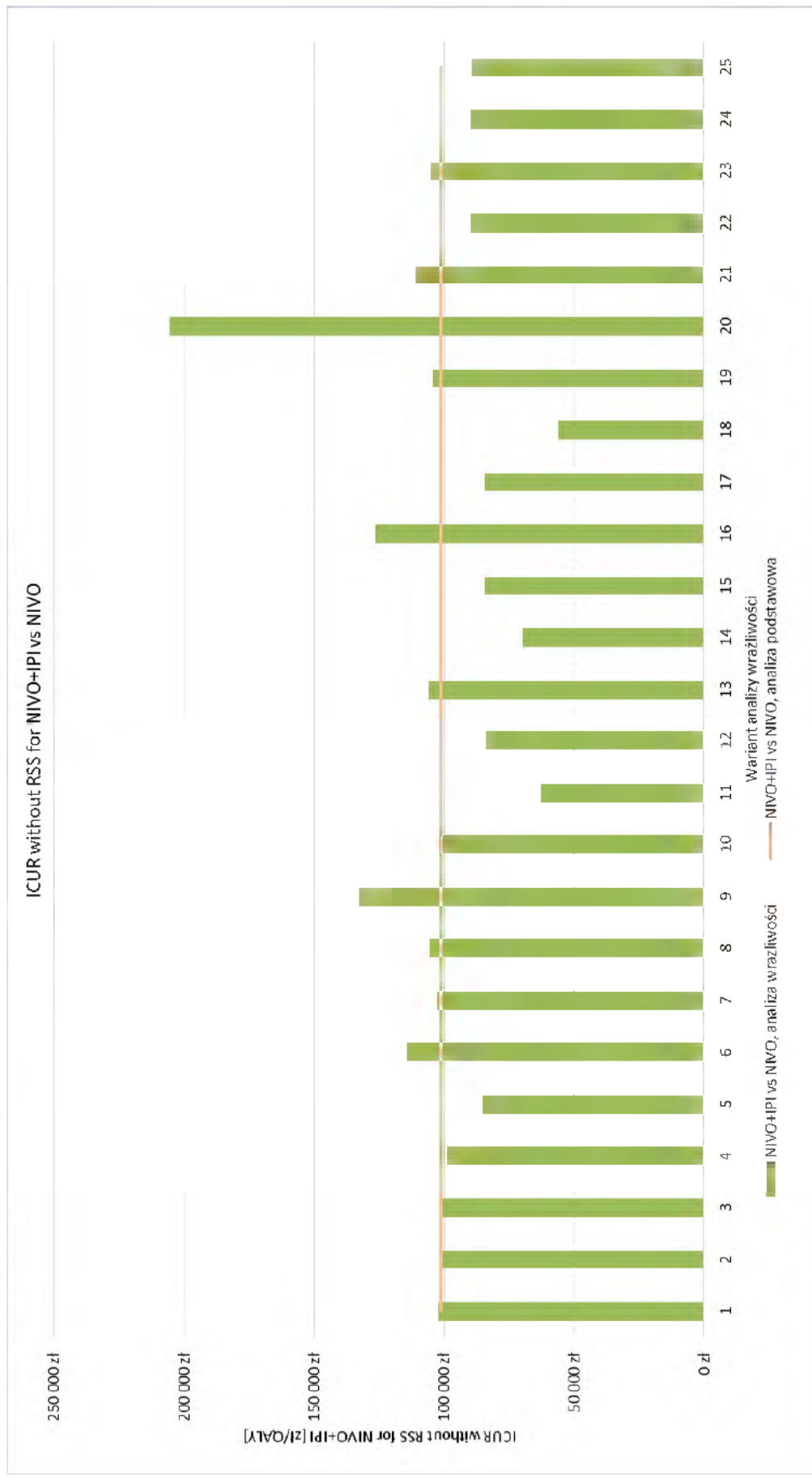
Wariant analizy	Komparator		Interwencja	
	Koszty	LY	QALY	Koszty
0	1 453 995,06 zł	6,237	4,850	1 532 757,06 zł
22	1 453 995,06 zł	6,237	4,850	1 523 859,96 zł
23	1 450 857,14 zł	6,237	4,850	1 532 757,06 zł
24	1 462 756,72 zł	6,237	4,850	1 532 757,06 zł
25	1 459 131,97 zł	6,664	5,176	1 547 617,31 zł
				LY
				7,426
				QALY
				5,629
				7,426
				5,629
				7,426
				5,629
				7,426
				5,629
				8,133
				6,167

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, wariant bez RSS

Wariant analizy	ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER	Progowa CZN wg ICUR
0	66 189 zł	101 021 zł	759,99 zł; 1 899,97 zł	1 850,35 zł; 4 625,89 zł
1	67 696 zł	102 071 zł	531,85 zł; 1 329,64 zł	1 775,54 zł; 4 438,87 zł
2	65 121 zł	101 069 zł	1 030,25 zł; 2 575,63 zł	1 951,36 zł; 4 878,41 zł
3	66 296 zł	101 992 zł	891,04 zł; 2 227,61 zł	1 909,09 zł; 4 772,74 zł
4	65 643 zł	98 904 zł	505,73 zł; 1 264,33 zł	1 727,77 zł; 4 319,42 zł
5	55 777 zł	85 130 zł	186,31 zł; 465,78 zł	1 470,40 zł; 3 675,99 zł
6	75 027 zł	114 510 zł	1 126,57 zł; 2 816,44 zł	2 093,11 zł; 5 232,77 zł
7	66 861 zł	102 414 zł	852,62 zł; 2 131,55 zł	1 897,38 zł; 4 743,46 zł
8	68 070 zł	105 440 zł	1 002,12 zł; 2 505,31 zł	1 980,89 zł; 4 952,24 zł
9	88 540 zł	132 901 zł	952,47 zł; 2 381,18 zł	2 333,20 zł; 5 833,01 zł
10	69 885 zł	101 517 zł	664,53 zł; 1 661,33 zł	1 768,14 zł; 4 420,37 zł
11	42 831 zł	62 709 zł	501,58 zł; 1 253,95 zł	1 368,80 zł; 3 422,00 zł
12	59 139 zł	83 802 zł	507,95 zł; 1 269,88 zł	1 483,96 zł; 3 709,91 zł
13	72 532 zł	105 830 zł	798,70 zł; 1 996,76 zł	1 869,06 zł; 4 672,65 zł
14	47 171 zł	69 965 zł	767,27 zł; 1 918,19 zł	1 569,54 zł; 3 923,86 zł
15	59 563 zł	84 484 zł	539,84 zł; 1 349,61 zł	1 506,71 zł; 3 766,78 zł
16	66 189 zł	126 649 zł	760,02 zł; 1 900,05 zł	2 269,62 zł; 5 674,06 zł
17	66 189 zł	84 340 zł	760,01 zł; 1 900,03 zł	1 440,55 zł; 3 601,38 zł
18	37 322 zł	56 339 zł	-1 047,38 zł; -2 618,45 zł (nie istnieje)	547,30 zł; 1 368,24 zł
19	68 221 zł	104 122 zł	807,77 zł; 2 019,42 zł	1 898,10 zł; 4 745,25 zł
20	128 441 zł	205 648 zł	2 300,68 zł; 5 751,71 zł	2 845,90 zł; 7 114,76 zł
21	72 689 zł	110 941 zł	912,81 zł; 2 282,02 zł	2 003,14 zł; 5 007,87 zł

Wariant analizy	ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER	Progowa CZN wg ICUR
0	66 189 zł	101 021 zł	759,99 zł; 1 899,97 zł	1 850,35 zł; 4 625,89 zł
22	58 712 zł	89 609 zł	584,24 zł; 1 460,60 zł	1 674,58 zł; 4 186,45 zł
23	68 826 zł	105 046 zł	822,00 zł; 2 055,01 zł	1 912,34 zł; 4 780,86 zł
24	58 826 zł	89 783 zł	586,92 zł; 1 467,30 zł	1 677,26 zł; 4 193,15 zł
25	60 247 zł	89 285 zł	46,92 zł; 117,31 zł	1 413,13 zł; 3 532,84 zł

Wykres 8.
Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant bez RSS



8.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednocześnie uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-efektywność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano niepewność związaną z oszacowaniem parametrów parametrycznych krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie, a także wartości użyteczności wprowadzonych do modelu. Krzywe przeżycia wyznaczające ryzyka progresji i zgonu mają wpływ zarówno na efekty zdrowotne jak i koszty całkowite rozpatrywanych interwencji. Zakres zmienności parametrów tych krzywych został przyjęty w oparciu o wartości błędów standardowych oraz dekompozycji (rozkładu) Cholesky’ego (w oparciu o macierz wariancji-kowariancji) wyznaczonych w programie R (wykorzystany w analizie kod zaprezentowano w załączniku 11.6). Zakres zmienności parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto opierając się na o wartościach wyznaczonych w modelu wieloczynnikowym, opisanym w rozdziale 5.8 W oparciu o wartości średnie i wartości błędów standardowych wyznaczono parametry rozkładów:

- Normalnego – dla zmiennych stan po progresji oraz wartość początkowa EQ5D w badaniu;
- Beta – dla współczynnika stałego modelu.

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość – QALY).

Tabela 32. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

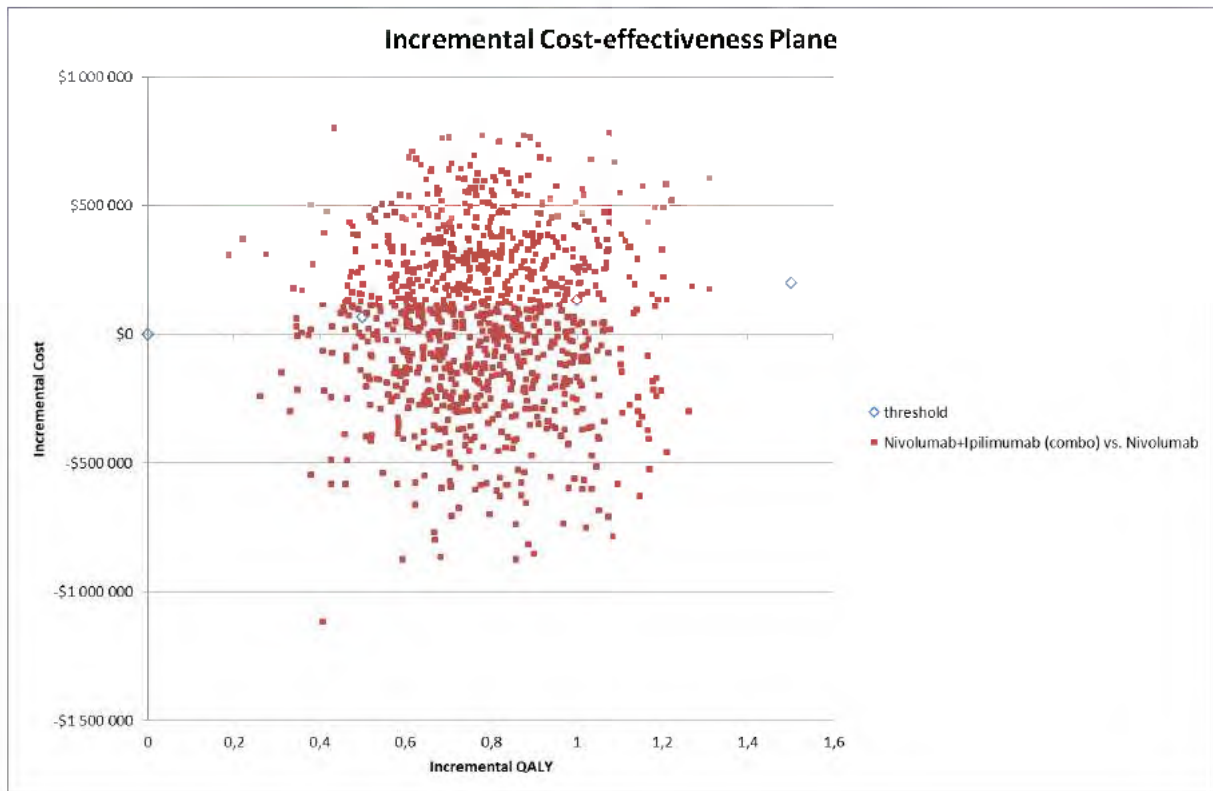
Parametr	Koszt NIWO+IPI [PLN]	Koszt NIWO [PLN]	Efekt NIWO+IPI [QALY]	Efekt NIWO [QALY]
Wariant z RSS				
■	■	■	5,640	4,856
■	■	■	5,624	4,859
■	■	■	4,774	4,056
■	■	■	6,544	5,591

Parametr	Koszt NIWO+IPI [PLN]	Koszt NIWO [PLN]	Efekt NIWO+IPI [QALY]	Efekt NIWO [QALY]
			0,283	0,235
Wariant bez RSS				
Średnia	1 495 416	1 441 770	5,622	4,846
Mediana	1 525 287	1 446 907	5,627	4,852
Minimum	522 652	957 232	4,809	4,153
Maksimum	2 124 172	1 913 372	6,398	5,528
Odchylenie standardowe	286 295	160 287	0,272	0,231

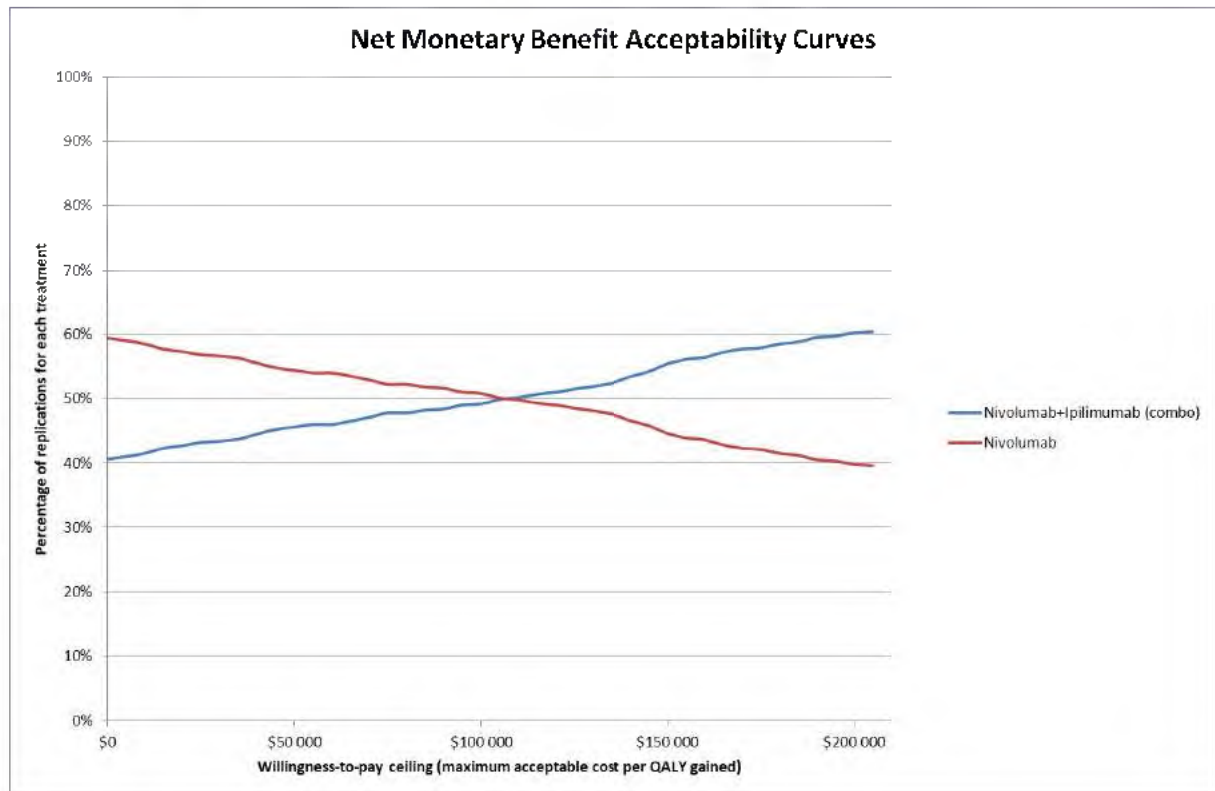
[Redacted text]

[Large redacted area]

Rysunek 2. Wykres *scatter plot* - wariant bez uwzględnienia RSS



Rysunek 4. Krzywa akceptowalności - wariant bez uwzględnienia RSS



9. OGRANICZENIA ANALIZY

W pierwotnej wersji analizy dysponowano ograniczonymi danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego (w randomizowanym badaniu klinicznym CA209-067 [42] włączonym do analizy efektywności klinicznej dla przeżycia całkowitego nie została osiągnięta mediana). W związku z powyższym zdecydowano, aby w modelowaniu przebiegu przeżycia w horyzoncie czasowym analizy dodatkowo uwzględnić dane pochodzące z badania CA 209-004 [53], dla ramienia interwencji oraz CA 209-003 [52], dla ramienia komparatora (dla okresu po ostatniej dostępnej obserwacji z badania CA209-067). W analizie podstawowej krzywe przeżycia zostały wyznaczone w oparciu o połączone dane odpowiednio z prób klinicznych CA209-067 i CA 209-004 oraz CA209-067 i CA 209-003.

Ograniczenie to nie występuje w wersji zaktualizowanej analizy, w której rozpatrywano zawężoną populację docelową, tj. pacjentów z ekspresją PD-L1 <5%. Dodatkowo zidentyfikowano dane o przeżyciu całkowitym w rozpatrywanej grupie pacjentów dla dłuższego horyzontu czasowego.

Randomizacja w badaniu CheckMate 067 została stratyfikowana (między innymi) według ekspresji PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$ ekspresji na błonie komórkowej guza), a w grupie z mierzalną ekspresją PD-L1, rozkład pacjentów we wszystkich trzech ramieniach badania był zrównoważony [10], dlatego w analizie wyznaczono prognozę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie krzywych OS i PFS Kaplana-Meiera dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Parametryczne krzywe przeżycia oszacowano opierając się na danych pochodzących z:

- publikacji Wolchok 2017 [61] (*Supplementary Appendix*) - dla przeżycia całkowitego (minimalny okres obserwacji 36 miesięcy),
- Charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® [10] (oraz prezentacji ASCO [56]) – dla przeżycia wolnego od progresji choroby (minimalny okres obserwacji 18 miesięcy).

Zgodnie z danymi z publikacji Wolchok 2017 [61] mediana przeżycia całkowitego w grupie NIWO+IPI nie została jeszcze osiągnięta, jednak minimalny okres obserwacji (3 lata) można uznać za wystarczający, aby wiarygodnie przeprowadzić prognozowanie OS w dłuższym okresie czasu.

10. Dyskusja i wnioski

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (produkty lecznicze Opdivo® i Yervoy®) w leczeniu chorych na czerniaka skóry w ramach wnioskowanego programu lekowego. Uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia rozpatrywaną interwencją w ramach projektowego programu lekowego (w tym: „ekspresja PD-L1 poniżej 5%”) [8].

Jako technologię opcjonalną przyjęto monoterapię niwolumabem, obecnie refundowanym w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [9], w grupie pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, zarówno w 1. jak i w 2. linii leczenia. Wybór technologii opcjonalnej został dokonany w oparciu o wytyczne leczenia chorych na czerniaka oraz o badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych prowadzących leczenie chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych. Odpowiedzi ekspertów potwierdziły że znaczna część pacjentów, którzy obecnie rozpoczęliby terapię 1. linii niwolumabem, po uzyskaniu możliwości leczenia skuteczniejszą terapią skojarzoną (niwolumab+ipilimumab) otrzymałaby wnioskowany schemat leczenia.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ([5]). Przeprowadzenie przeglądu systematycznego gwarantuje, że na potrzeby analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet dostarczone zostaną najlepszej jakości dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia chorego kwalifikującego się do projektowego programu lekowego. W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji, Progresja, Zgon*.

Z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznych wykorzystano wyniki w zakresie punktów końcowych stanowiących podstawę w ramach modelowania przebiegu choroby: przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa. Krzywym Kaplana-Meiera przypisano określone odpowiednimi wzorami matematycznymi funkcje matematyczne (tzw. parametryczne krzywe przeżycia), co pozwoliło modelować przebieg PFS i OS poza horyzontami, dla których podano krzywe Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych.

Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, przy czym ocena wizualna dopasowania dopuszczała przyjęcie danej krzywej (w przypadku krzywych PFS dla interwencji i komparatora, a także krzywej OS dla interwencji na podstawie oceny wizualnej zdecydowano o nieuwzględnianiu w analizie wrażliwości krzywych Gomperta, ze względu na ich wypłaszczenie, którego implementacja w analizie oznaczałaby zupełny brak zgonów i przypadków nawrotu choroby od określonego punktu czasowego). Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia pozwoliło na wiarygodny wybór jednej parametrycznej krzywej najlepiej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera, zapewniając wiarygodność modelowania przebiegu choroby w horyzoncie dożywotnym.

Wykorzystanie wyników badania ankietowego, w ramach którego zidentyfikowano Polską praktykę kliniczną w zakresie 1. i 2. linii leczenia chorych na czerniaka, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, zapewniło wiarygodne modelowanie kosztów w zakresie 1. i 2. linii leczenia.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów, w którejkolwiek z leczonych grup. W analizie dla pierwszej linii leczenia przyjęto wartości liczbowe raportowane w publikacji Larkin 2015 [42] (zaktualizowane w oparciu o dane z Wolchok 2016 [61]), co ma charakter założenia konserwatywnego, gdyż w przypadku świądu, nudności oraz osłabienia apetytu wyniki analizy klinicznej [5] wskazują, że brak jest istotnych statystycznie różnic w częstotliwości wymienionych działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia) pomiędzy interwencją a komparatorem.

W modelu przyjęto użyteczności wyznaczone w ramach badania klinicznego CA209-067 (1. linia leczenia) które zostało włączone do analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej w zakresie oceny wyników dotyczących skuteczności (PFS, OS) i bezpieczeństwa. Wykorzystano walidowane narzędzie do pomiaru użyteczności - kwestionariusz EQ-5D. Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono również przegląd systematyczny użyteczności u chorych na czerniaka. Szeroki zakres zmienności odnalezionych użyteczności pozwolił na wszechstronne zbadanie wpływu użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej. Analiza wrażliwości w zakresie użyteczności wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Każdemu ze stanów modelu (*Przeżycie bez progresji, Progresja, Zgon*) zostały przypisane pewne ściśle określone koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia). Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez terapię skojarzoną) oraz ICER (koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez terapię skojarzoną).

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia o 1,2 roku życia (wartość zdyskontowana) oraz 0,8 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu z komparatorem. Stosowanie kombinacji niwolumab+ipilimumab generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki ([REDACTED] i wyższe o 104 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab wyniósł [REDACTED] i 66 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od progu opłacalności 134 514 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu komparatora przez terapię skojarzoną wyniósł [REDACTED] oraz 101 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od ustawowej wysokości progu opłacalności 134 514 zł/QALY). Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

[REDACTED]

W związku z aktualizacją analizy, po pierwsze należało wykorzystać dane bezpośrednio opisujące skuteczność porównywanych terapii w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Kolejną przesłanką dla aktualizacji była potrzeba wykorzystania krzywych przeżycia całkowitego pochodzących w całości z randomizowanego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, tj. CA 209-067. W wersji analizy z 2016 roku ze względu na

relatywnie krótki okres obserwacji dostępnych danych dla OS, w modelowaniu przebiegu przeżycia w horyzoncie czasowym analizy dodatkowo uwzględniono dane pochodzące z badania CA 209-004 [53], dla ramienia interwencji oraz CA 209-003 [52], dla ramienia komparatora (dla okresu po ostatniej dostępnej obserwacji z badania CA 209-067).

Zatem biorąc pod uwagę dane źródłowe pochodzące wyłącznie z badania CA 209-067, aktualizacja analizy ekonomicznej w oparciu o dane pozyskane dla dłuższego okresu obserwacji (niż to miało miejsce w dokumencie z 2016 roku) i ograniczone do wyróżnionej populacji (z ekspresją PD-L1 poniżej 5%), spowodowała *de facto* pogorszenie wyników, przy czym ich wiarygodność, ze względu na przyjęcie spójnych danych z tej samej próby klinicznej, wzrosła.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych nie mogą zostać bezpośrednio odniesione do wyników analizy ekonomicznej (brak danych dla populacji z ekspresją PD-L1<5%). W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono publikację, w której oceniano opłacalność stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka w porównaniu z monoterapią niwolumabem, bezpośrednio na podstawie badania CheckMate 067 (Oh 2017 [69]). Wyniki zdrowotne zostały podane nie w formie QALY, lecz jako lata życia wolne od progresji skorygowane o jakość; różnica uzyskanego efektu NIWO+IPI vs NIWO wyniosła 0,13. Na uwagę zasługują znaczne różnice raportowanych wyników w zależności od wariantów: dla grupy *PD-L1 status known (100% PD-L1 negative)* różnica efektów wyniosła 0,2, natomiast dla populacji *PD-L1 status known (100% PD-L1 positive)* -0,11. Nie podano wyników dla populacji zgodnej z bieżącą analizą (ekspresja PD-L1 <5%), zatem krzywe przeżycia zostały oszacowane w oparciu o inne dane wejściowe.

W analizie PBS 2015 [34] dane kosztowe zostały zaczerpnięte, natomiast wartość QALY dla terapii kombinowanej niwolumab+ipilimumab wynosi 3,29 a dla niwolumabu 1,995. Niższe wyniki w porównaniu z rezultatami bieżącej analizy wynikają z różnic w długości horyzontu czasowego; ponadto, w analizie PBS terapia niwolumab+ipilimumab stosowana jest nie tylko w pierwszej linii (u pacjentów z bez mutacji BRAF), lecz także w drugiej linii leczenia (u pacjentów z mutacją BRAF). Z kolei w analizie Pike 2017 [71] krzywe OS i PFS zostały wyznaczone w odmienny sposób niż w obecnej analizie, tj. na podstawie wyników meaanalizy sieciowej, której jednym z wyników były współczynniki HR dla wszystkich rozpatrywanych w publikacji interwencji w porównaniu z dakarbazyną (terapia referencyjna). Rezultaty publikacji Kohn 2017 [70] wskazują, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem najbardziej kosztowym, lecz jednocześnie najbardziej skutecznym w porównaniu z dakarbazyną, ipilimumabem, pembrolizumabem oraz niwolumabem (niższą wartość współczynnika koszt-efekt uzyskano dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie oraz niwolumabu). Publikacja Jensen 2016 [46] zawiera porównanie terapii skojarzonej z inną terapią skojarzoną dabrafenib+ trametinib (brak danych dla populacji z ekspresją PD-L1<5%). Kolejna publikacja, analiza NCK 2015 [37], jest niezgodna z bieżącą analizą pod względem populacji. Do analizy NCK 2015 [37] włączone zostały badania, które oceniają leczenie pacjentów w drugiej i kolejnych liniach terapii (7 badań na 17 włączonych do analizy, na podstawie których rozpatrywano skuteczność interwencji).

Obecnie brak jest długoterminowych badań klinicznych, w których raportowanoby przeżycie całkowite lub przeżycie wolne od progresji dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab stosowanej w 1. linii leczenia czerniaka. W randomizowanym badaniu klinicznym 2. fazy CA209-069 [60], które nie zostało włączone do analizy klinicznej ze względu na rozpatrywany komparator (ipilimumab, który zgodnie z zapisami programu lekowego nie jest dopuszczony do leczenia 1. linii [9]), raportowano wyniki dla okresu dwuletniego w populacji wcześniej nie leczonej. Odstek pacjentów żyjących wyniósł 63,8%, co pozostaje spójne z wynikami modelowania (w modelu przeżycie całkowite dla 24 miesięcy na ramieniu interwencji jest równe 61,7%).

Wniosek końcowy:

Terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 poniżej 5%; i jest opcją terapeutyczną kosztowo efektywną w warunkach polskich.

11. ZAŁĄCZNIKI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

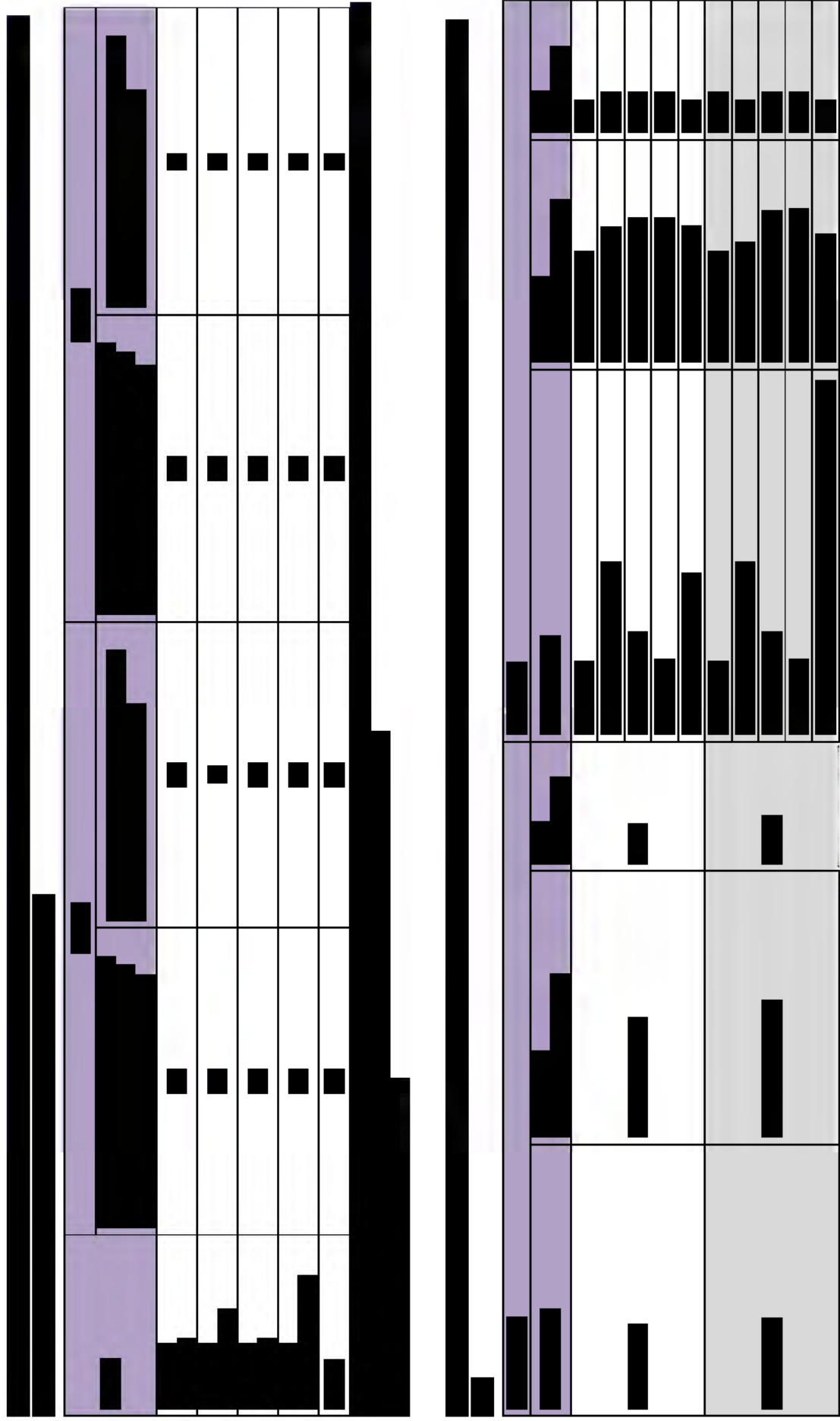
[Redacted]

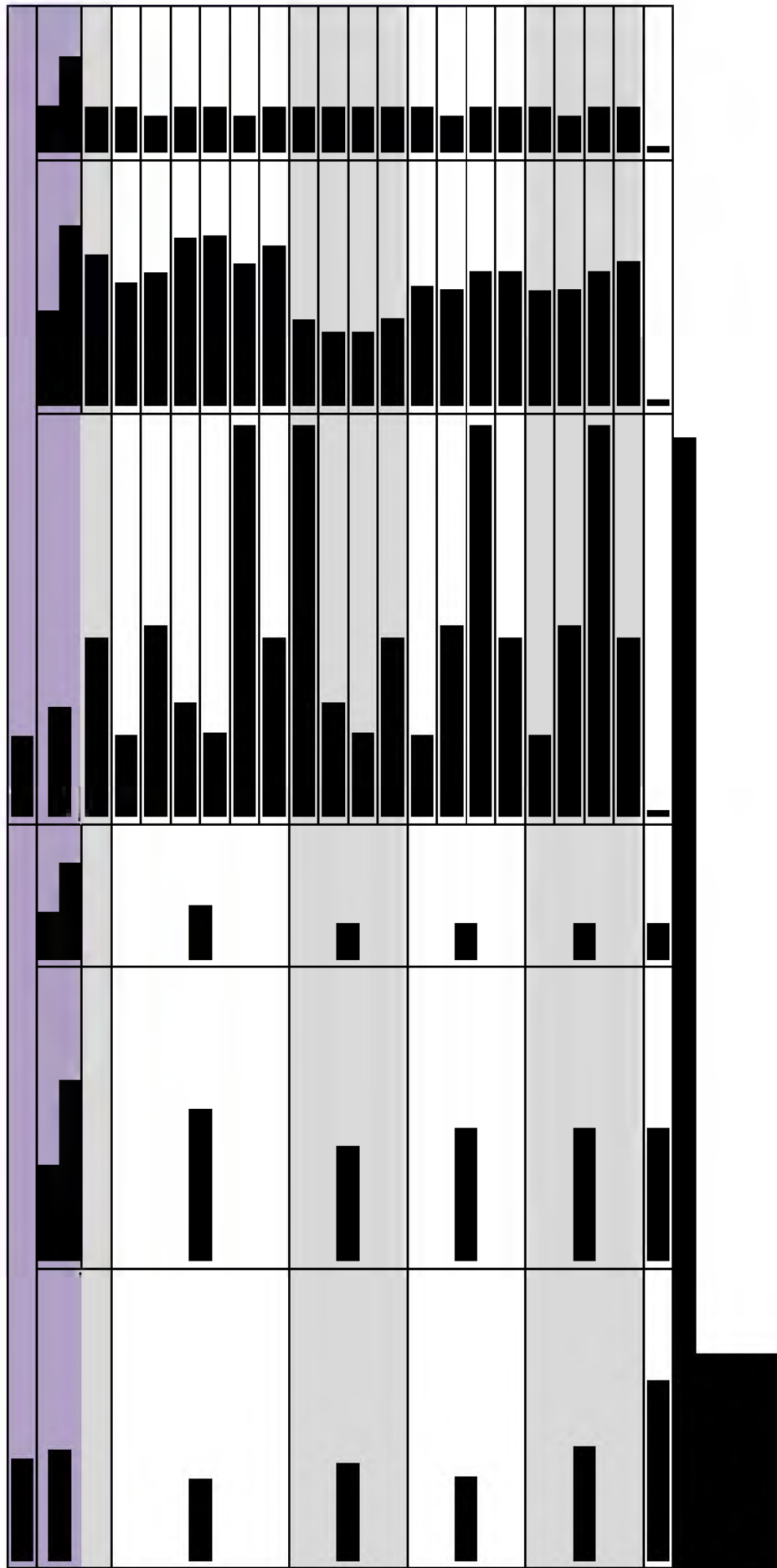
[Redacted]

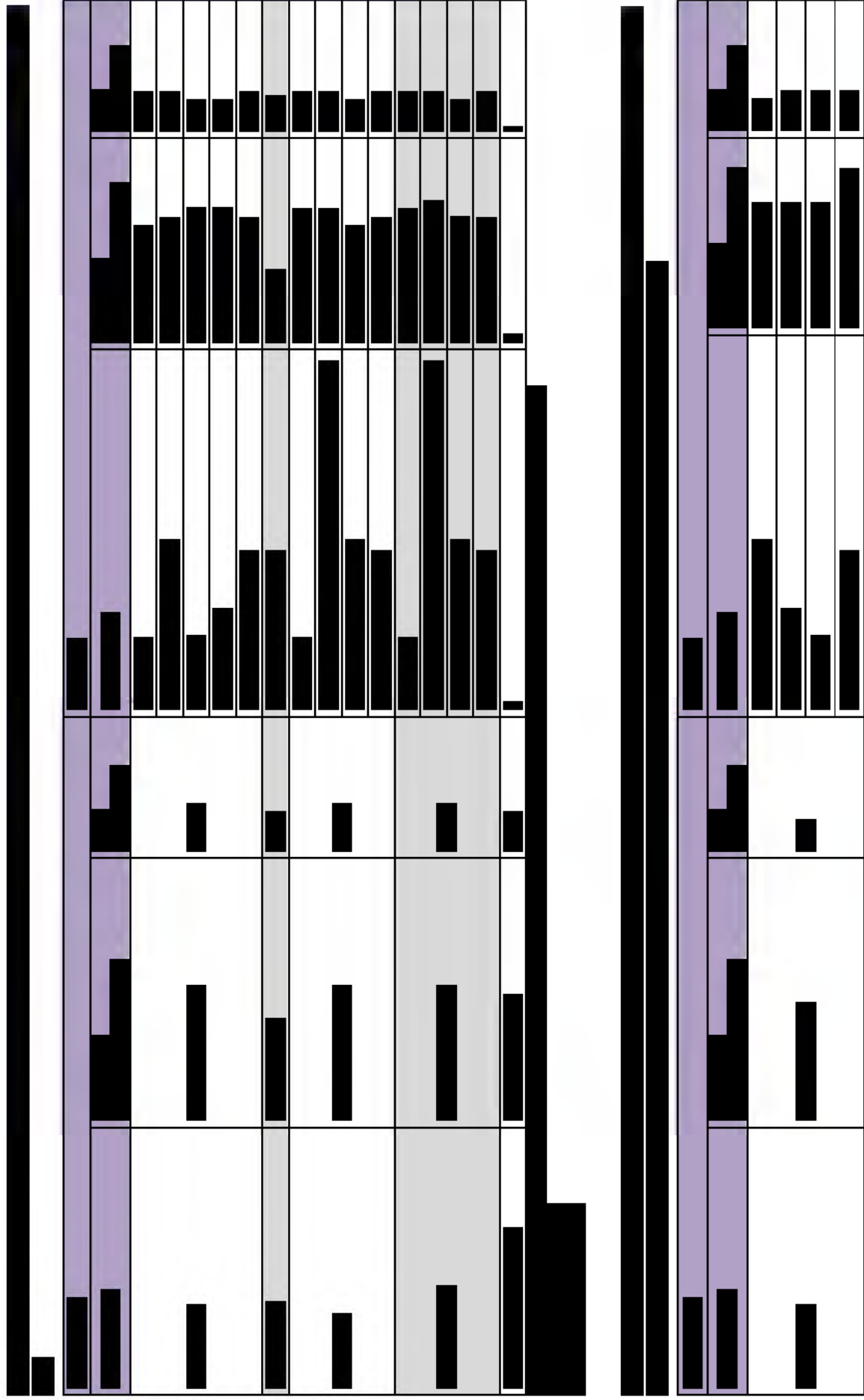
[Redacted]

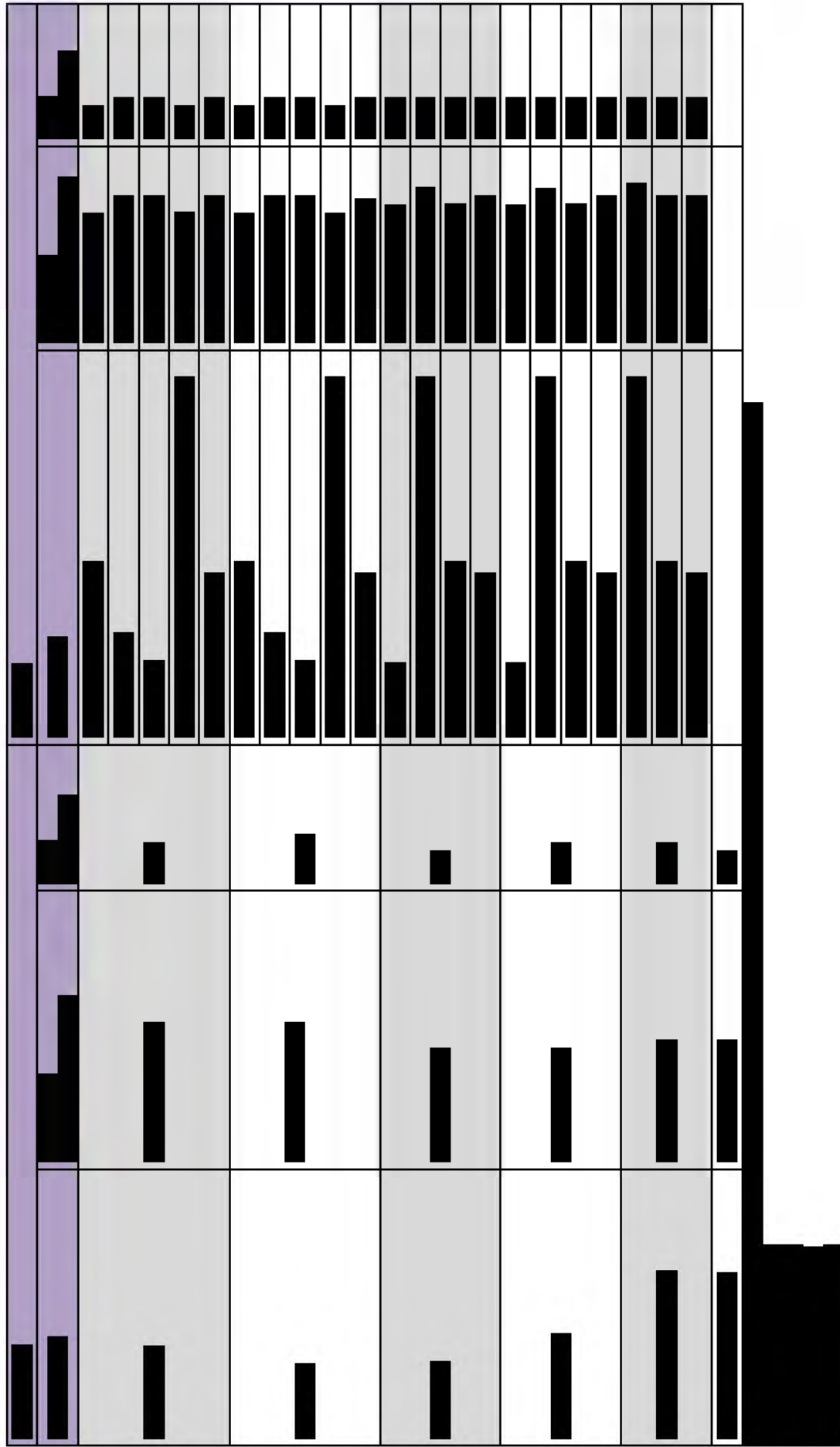
[Redacted]

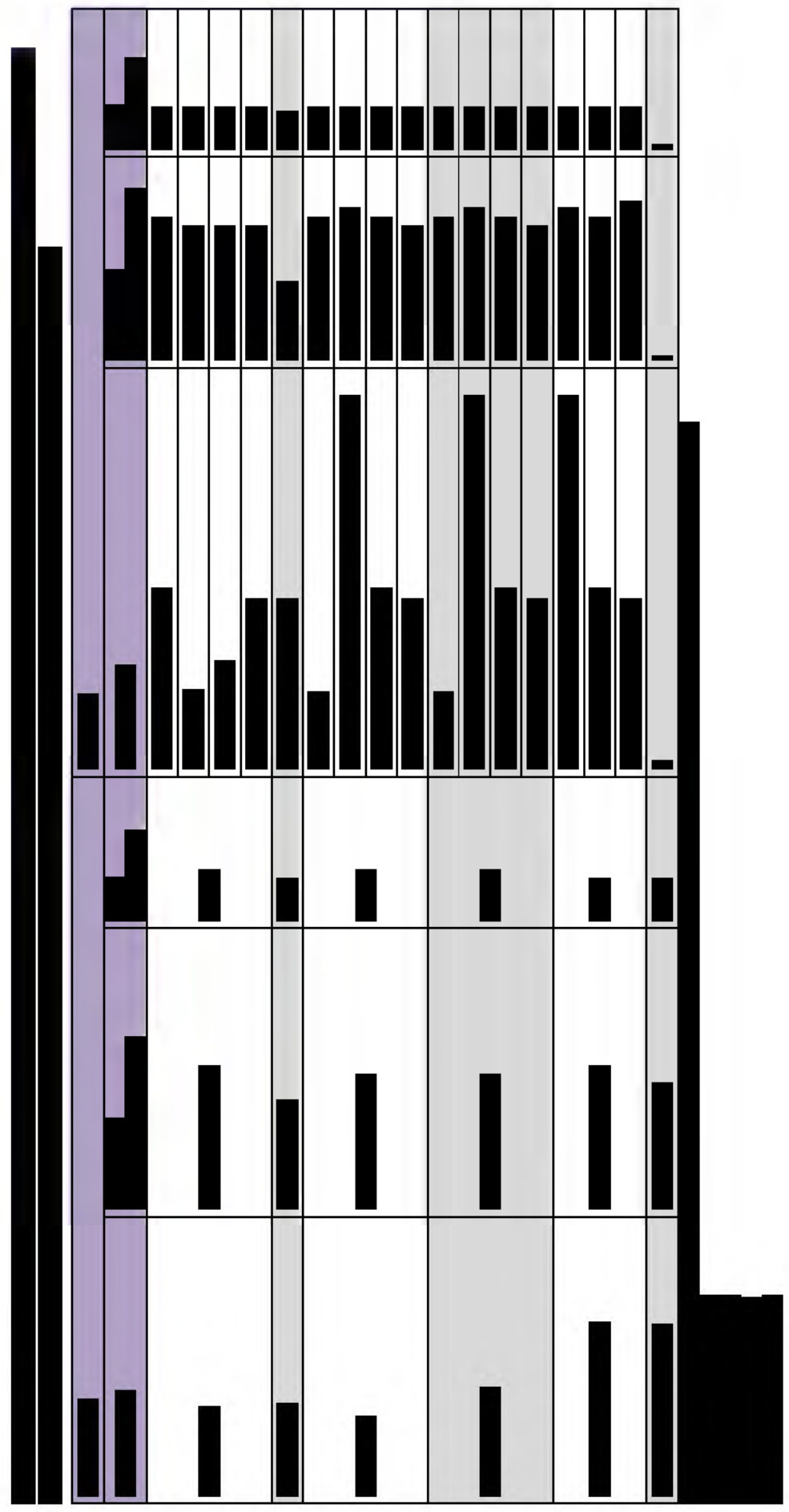
[REDACTED]



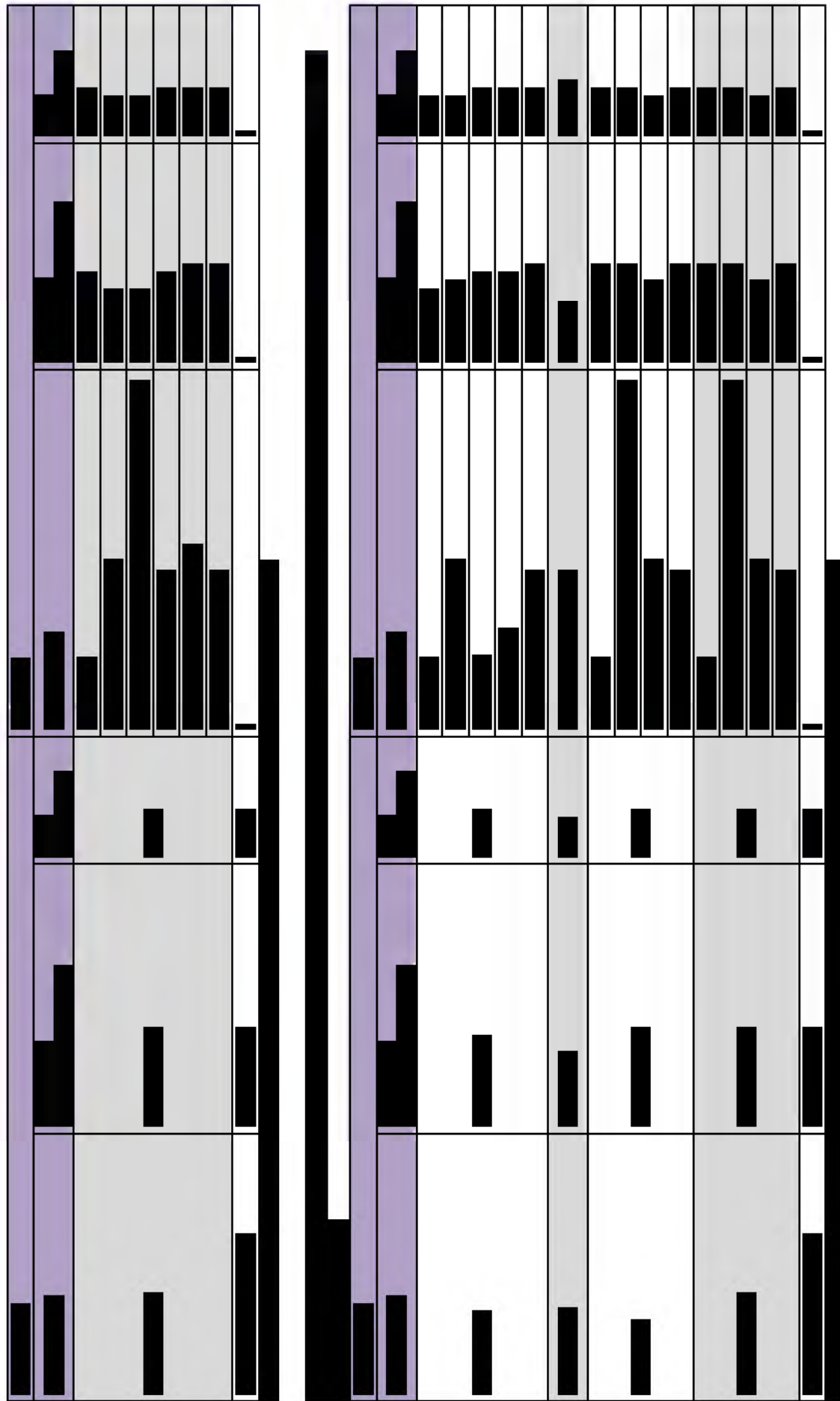




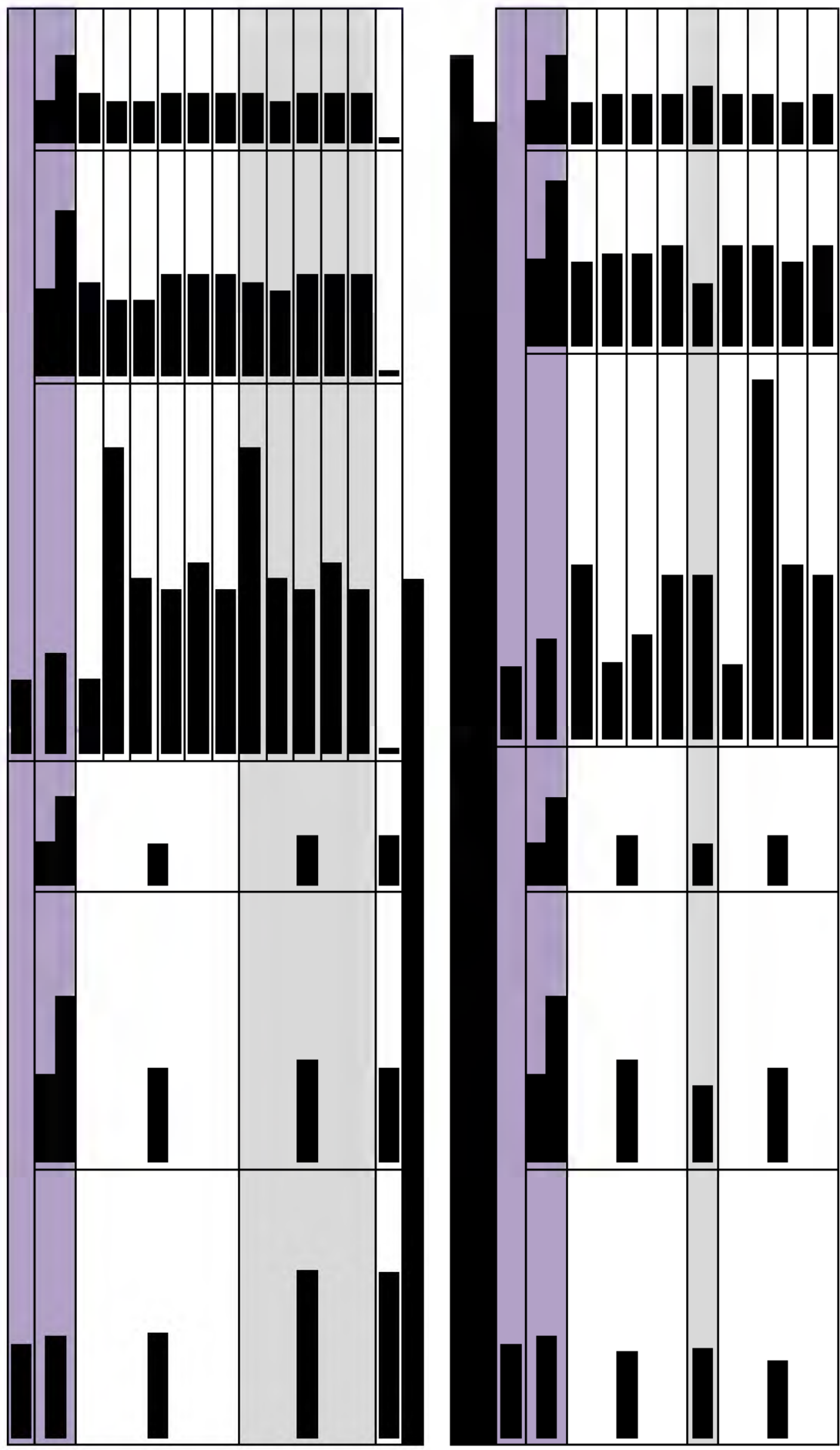




[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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







11.2. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w czerniaku

11.2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46) przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub w monoterapii w leczeniu chorych na czerniaka. Wyszukiwanie przeprowadzono 08.02.2016 r. W celu zaktualizowania wyników przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazie PubMed 15.01.2018 r.

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia niwolumabem (w skojarzeniu z ipilimumabem lub w monoterapii) u chorych na czerniaka. Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia ani do lokalizacji czerniaka. Odnalezione w wyniku wyszukiwania abstrakty poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Diagram 1 (str. 85) przedstawia zapis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych. Ostatecznie odnaleziono 11 analiz oceniających opłacalność leczenia niwolumabem (w skojarzeniu z ipilimumabem lub w monoterapii) u chorych na czerniaka, z czego 6 analiz ocenia opłacalność niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#14	"Search ((((((((((NIWolumab) OR ""NIWolumab"" [Supplementary Concept]) OR MDX 1106) OR MDX-1106) OR MDX1106) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR ONO4538) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR BMS 936558)) OR Opdivo"	1 781
#13	"Search Opdivo"	1 774
#12	"Search ((((((((((NIWolumab) OR ""NIWolumab"" [Supplementary Concept]) OR MDX 1106) OR MDX-1106) OR MDX1106) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR ONO4538) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR BMS 936558)"	1 779
#11	"Search BMS 936558"	1 779
#10	"Search BMS936558"	0
#9	"Search BMS-936558"	1 779
#8	"Search ONO4538"	0
#7	"Search ONO 4538"	1 772
#6	"Search ONO-4538"	1 772
#5	"Search MDX1106"	0
#4	"Search MDX-1106"	1 772
#3	"Search MDX 1106"	1 772
#2	"Search ""NIWolumab"" [Supplementary Concept]"	620
#1	"Search NIWolumab"	1 772

Data wyszukiwania 15.01.2018 r.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#15	#12 AND #13 AND [3-8-2015]/sd NOT [8-2-2016]/sd	459
#14	#12 AND #13	925
#13	#12 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	925
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1 466
#11	opdivo	89
#10	'bms 936558'	328
#9	bms AND 936558	328
#8	'bms 936558'	328
#7	'ono 4538'	131
#6	ono AND 4538	132
#5	'ono 4538'	131
#4	mdx1106	0
#3	mdx AND 1106	237
#2	'mdx 1106'	234
#1	'NIWolumab'/exp OR NIWolumab	1 442

Data wyszukiwania 08.02.2016 r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	NIWolumab (Word variations have been searched)	505
#2	MDX-1106 (Word variations have been searched)	4
#3	MDX 1106 (Word variations have been searched)	4
#4	MDX1106 (Word variations have been searched)	1
#5	ONO-4538 (Word variations have been searched)	11
#6	ONO 4538 (Word variations have been searched)	11
#7	ONO4538 (Word variations have been searched)	1
#8	BMS-936558 (Word variations have been searched)	13
#9	BMS 936558 (Word variations have been searched)	13
#10	BMS936558 (Word variations have been searched)	1
#11	Opdivo (Word variations have been searched)	19
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	508

Data wyszukiwania 15.01.2018 r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	((NIWolumab) IN DARE, NHSEED, HTA)	45
2	((MDX-1106) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
3	((MDX 1106) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
4	((MDX1106) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
5	((ONO-4538) IN DARE, NHSEED, HTA)	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6	{{ONO 4538} IN DARE, NHSEED, HTA}	0
7	{{ONO4538} IN DARE, NHSEED, HTA}	0
8	{{BMS-936558} IN DARE, NHSEED, HTA}	0
9	{{BMS 936558} IN DARE, NHSEED, HTA}	0
10	{{BMS936558} IN DARE, NHSEED, HTA}	0
11	{{Opdivo} IN DARE, NHSEED, HTA}	12
12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	45
13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) WHERE LPD FROM 03/08/2015 TO 08/02/2016	34

Data wyszukiwania 15.01.2018 r.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej Google

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"NIWolumab", "cost-effectiveness", "cost-utility", "QALY", "economic analysis"	5

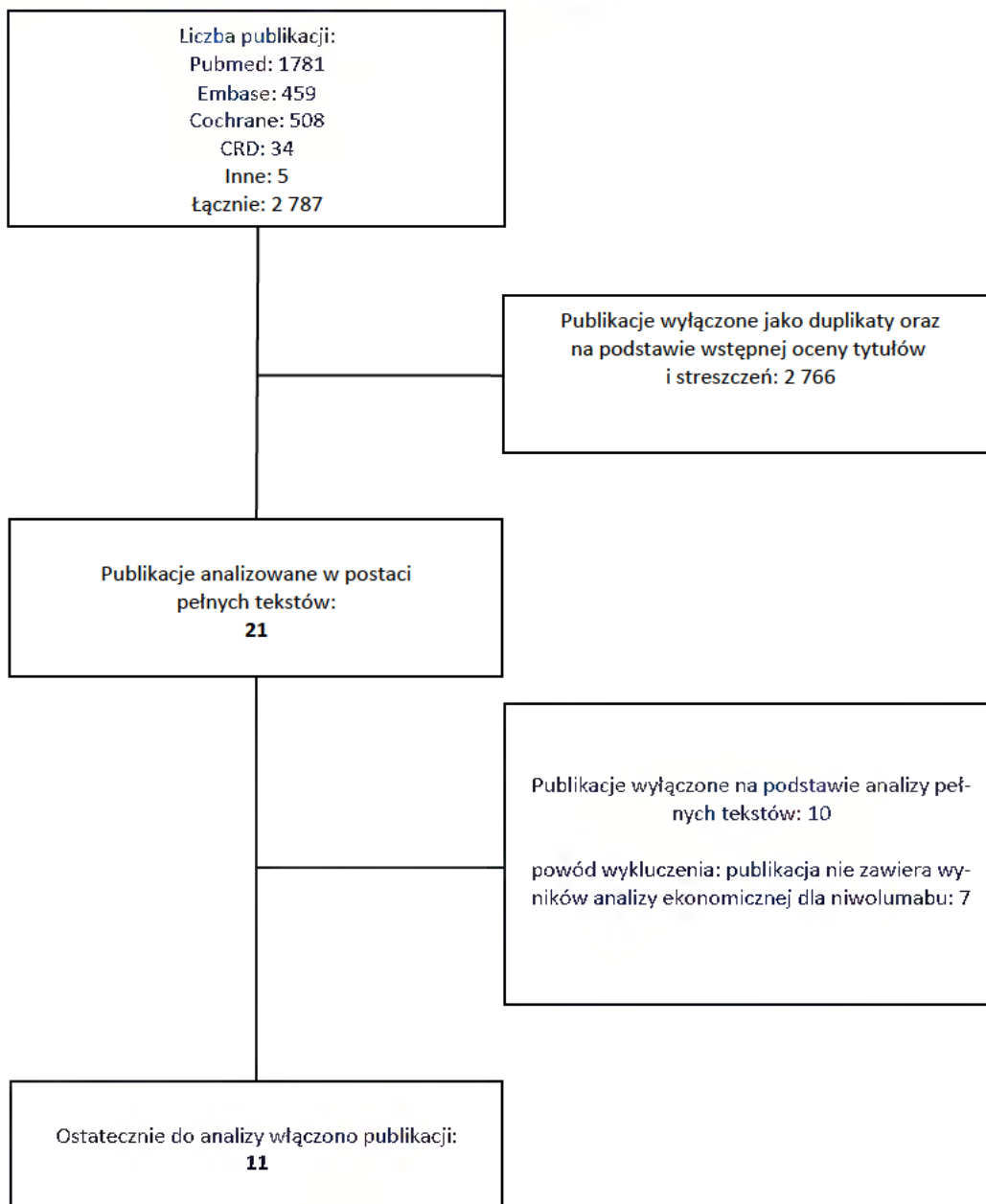
Adres wyszukiwarki Google: <https://www.google.pl/> (data dostępu 04.07.2016 r.)

Sprawdzono adresy z 10 pierwszych stron przeglądarki. Data wyszukiwania 04.07.2016 r

11.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



11.2.3. Charakterystyka publikacji dotyczących analiz ekonomicznych (niwolumab wleczeniu chorych na czerniaka)

Tabela 48. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych: niwolumab w leczeniu chorych na czerniaka

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki																					
PBS 2015 [33]	Celem analizy było porównanie opłacalności ekonomicznej niwolumabu vs ipilimumabu.	Analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym. Długość pierwszego cyklu wynosi 9 tygodni, natomiast kolejnych 12 tygodni. Została zastosowana korekta połowy cyklu. W modelu uwzględniono 3 stany zdrowotne: brak progresji, progresja i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla niwolumabu pochodzą z ekstrapolacji danych modelem log-logistycznym z badania CA209-066, natomiast dla ipilimumabu zostały oszacowane na podstawie ryzyka względnego (HR), który obliczono za pomocą porównania pośredniego pomiędzy niwolumabem a ipilimumabem.	Dane dotyczące przeżycia pochodzą z badania CA209-066.	Wyniki analizy zostały zaczerpnięte.																					
PBS_2 2015 [34]	Analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona w celu porównania opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (niwo+ipi) w porównaniu z monoterapią ipilimumabem (ipi), niwolumabem (niwo) i pembrolizumabem (pembro).	Linia leczenia: i i ll Horyzont czasowy modelu wynosi 10,12 lat, natomiast cykl modelu to 12 tygodni. Przeżycie wolne od progresji (PFS) zostało oszacowane na podstawie danych z badania, natomiast przeżycie całkowite obliczono poprzez przekształcenie PFS z wykorzystaniem ryzyka względnego (HR). Linia leczenia: wszystkie	Dane pochodzą z badań CA209-066, KN-006, Flaherty 2014, CA209-003, CA209-067.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Pierwotne założenia</th> <th>Wyniki zrewidowane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwo + Ipi</td> <td>3,290</td> <td>QALY</td> </tr> <tr> <td>Ipi</td> <td>1,299</td> <td>3,290</td> </tr> <tr> <td>Niwo</td> <td>1,995</td> <td>1,299</td> </tr> <tr> <td>Pembro</td> <td>2,058</td> <td>1,995</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>2,058</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dane dotyczące kosztów zostały zaczerpnięte.</p>	Technologia	Pierwotne założenia	Wyniki zrewidowane	Niwo + Ipi	3,290	QALY	Ipi	1,299	3,290	Niwo	1,995	1,299	Pembro	2,058	1,995			2,058			
Technologia	Pierwotne założenia	Wyniki zrewidowane																							
Niwo + Ipi	3,290	QALY																							
Ipi	1,299	3,290																							
Niwo	1,995	1,299																							
Pembro	2,058	1,995																							
		2,058																							
NICE 2016 [35]	Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania niwolumabu w dwóch subpopulacjach pacjentów nie poddanych wcześniej leczeniu w zależności od występowania mutacji BRAF.	Model, skonstruowany dla 40-letniego horyzontu czasowego o długości cyklu trawiacym tydzień, uwzględnia 3 stany zdrowotne: przed progresją choroby, progresja choroby i zgon. Modelowanie przeprowadzono z perspektywy National Health Service i Personal Social Services. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 3,5% dla kosztów i efektów. W subpopulacji pacjentów bez mutacji BRAF niwolumab porówn.	Dane dotyczące efektywności klinicznej niwolumabu pochodzą z badania CheckMate 066. Dla komparatorów przeprowadzone zostało porównanie pośrednie (covariate-adjusted indirect comparisons) na podstawie danych z poziomu pacjenta z badań CheckMate 066 i MDX010-20. Wartości użyteczności pochodzą z badania CheckMate 066.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Analiza deterministyczna</th> <th>Analiza probabilistyczna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BRAF mutation-negative</td> <td>QALY</td> <td>ICER (£)</td> </tr> <tr> <td>Dacarbazine</td> <td>1,23</td> <td>1,23</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>2,64</td> <td>Extendedly dominated</td> </tr> <tr> <td>NIWolumab</td> <td>4,31</td> <td>23 583</td> </tr> <tr> <td>BRAF mutation-positive</td> <td>QALY</td> <td>ICER (£)</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>2,44</td> <td>2,46</td> </tr> </tbody> </table>	Technologia	Analiza deterministyczna	Analiza probabilistyczna	BRAF mutation-negative	QALY	ICER (£)	Dacarbazine	1,23	1,23	Ipilimumab	2,64	Extendedly dominated	NIWolumab	4,31	23 583	BRAF mutation-positive	QALY	ICER (£)	Ipilimumab	2,44	2,46
Technologia	Analiza deterministyczna	Analiza probabilistyczna																							
BRAF mutation-negative	QALY	ICER (£)																							
Dacarbazine	1,23	1,23																							
Ipilimumab	2,64	Extendedly dominated																							
NIWolumab	4,31	23 583																							
BRAF mutation-positive	QALY	ICER (£)																							
Ipilimumab	2,44	2,46																							

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki				
				NIWolumab	4,27	7 346	4,24	7,422
		nano z DTIC i ipilimumabem, natomiast w subpopulacji z mutacją BRAF komparatorem były dabrafenib, ipilimumab i vemurafenib.			Terapia zdeminowana	1,7	Terapia zdeminowana	
		Linia leczenia: I			Terapia zdeminowana	1,71	Terapia zdeminowana	
SMC 2016 [36]	Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania niwolumabu w dwóch subpopulacjach pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od występowania mutacji BRAF.	Analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona w oparciu o semi-Markov model w 40 letnim horyzoncie czasowym. Dla pacjentów, u których nie występuje mutacja BRAF, niwolumab porównywano z ipilimumabem lub dakarbazyną. Natomiast dla pacjentów z mutacją BRAF niwolumab porównano z ipilimumabem, dabrafenibem lub vemurafenibem.	Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań: CheckMate 066, CheckMate 067, CheckMate 037. Wartości użyteczności zostały estymowane na podstawie wyników badania CheckMate 066.	Pacjenci bez mutacji BRAF: ICER dla porównań: niwolumab vs ipilimumab wynosi 24 483 £/QALY ipilimumab vs dakarbazyna = 22 589 £/QALY. Pacjenci z mutacją BRAF: ICER dla porównań: niwolumab vs ipilimumab = 17 362 £/QALY, niwolumab vs vemurafenib = 4 832 £/QALY, niwolumab vs dabrafenib = 6 209 £/QALY.				
NKC 2015 [37]	Celem analizy jest ocena skuteczności i opłacalności stosowania nowych leków u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem złośliwym.	Linia leczenia: wszystkie W analizie koszty-użyteczność porównywano 7 nowych leków: ipilimumab, dabrafenib i vemurafenib, które są dopuszczone do obrotu w Norwegii oraz cobimetinib, niwolumab, pembrolizumab, i trametinib, które nie zostały jeszcze dopuszczone do obrotu w Norwegii. Koszty z perspektywy opieki zdrowotnej, zostały oszacowane w 2015 roku. Przeprowadzone zostało dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 4%.	Dane pochodzą z badań: Robert 2011, Maio 2015, Grob 2015					
Bohensky 2015 [32]	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem u pacjentów nie poddanych wcześniejszemu leczeniu z zaawansowanym czerniakiem (BRAF wild-type).	Analizę koszty - efektywność przeprowadzono z perspektywy australijskiego systemu zdrowia. Wykorzystano model Markowa z 3 stanami zdrowotnymi – przed progresją, po progresji i zgon, 12 tygodniowym cyklem modelu w 10 letnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i efektów.	Dane dotyczące efektywności klinicznej dla ramienia niwolumabu pochodzą z badania CA209-066. Dane na temat użyteczności pochodzą z badania CA209-066.					
Bohensky_2_2015 [38]	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka.	Linia leczenia: I Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w oparciu o model Markowa uwzględniający 3 stany zdrowotne w 10 letnim horyzoncie czasu. Pierwszy cykl modelu wynosi 9 tygodni, natomiast kolejne 12 tygodni. Przeprowadzono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 5%. Koszty zostały oszacowane w 2015 r.	Badanie CA209066 (Robert 2015), MDX010-020 (Hodi 2010)					
				QALY: ipilimumab 1,21 QALY niwolumab 2,51 QALY ICER = -43 402 \$ AUD/QALY				

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki																												
Jensen 2016 [46]	<p>Analiza została opracowana w celu oceny opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumabu + ipilimumabu (N+I) w porównaniu do terapii kombinowanej dabrafenibu + trametinibu (D+T) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z występującą mutacją genu BRAF V600</p>	<p>Linia leczenia: I Analiza kosztów i korzyści terapii skojarzonej dabrafenibu + trametinibu w porównaniu do terapii kombinowanej niwolumabu + ipilimumabu w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem została przeprowadzona z perspektywy płatnika i społecznej. Perspektywę płatnika określono jako US Payer bez szczegółowych informacji. W modelu obserwowano pacjentów do momentu progresji choroby lub zgonu. Koszty zostały oszacowane w 2015 r.</p>	<p>Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań Long 2015, Checkmate 067.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria kosztów</th> <th>N +I</th> <th>D+T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowite koszty</td> <td>\$3 558 329</td> <td>\$2 674 321</td> </tr> <tr> <td>Oszacowane koszty/ pacjent z odpowiedzialnością na leczenie</td> <td>\$388 745</td> <td>\$282 429</td> </tr> <tr> <td>Oszacowane koszty/ miesiąc PFS</td> <td>\$22 162</td> <td>\$17 716</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria kosztów	N +I	D+T	Całkowite koszty	\$3 558 329	\$2 674 321	Oszacowane koszty/ pacjent z odpowiedzialnością na leczenie	\$388 745	\$282 429	Oszacowane koszty/ miesiąc PFS	\$22 162	\$17 716																
Kategoria kosztów	N +I	D+T																														
Całkowite koszty	\$3 558 329	\$2 674 321																														
Oszacowane koszty/ pacjent z odpowiedzialnością na leczenie	\$388 745	\$282 429																														
Oszacowane koszty/ miesiąc PFS	\$22 162	\$17 716																														
Bohensky 2016 [68]	<p>Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem u pacjentów nie poddanych wcześniejszemu leczeniu z zaawansowanym czerniakiem (BRAF wild-type).</p>	<p>Linia leczenia: I Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w oparciu o model Markova uwzględniający 3 stany zdrowotne (przed progresją, po progresji i zgon) w 10-letnim horyzoncie czasu. Pierwszy cykl modelu wynosi 9 tygodni, natomiast kolejne 12 tygodni. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i efektów. Analizę przeprowadzono z perspektywy australijskiego systemu zdrowia. Koszty oszacowano w 2015 r. i przeliczono z dolarów australijskich na dolary amerykańskie według kursu z dnia 19 czerwca 2015 r. (A \$ 1 = US \$ 0,78).</p>	<p>Badanie CA209066 (Robert 2015); badanie MDX010-020 (Hodi 2010).</p>	<p>Niwolumab: LY: 3,1 QALY: 2,5 Koszt: \$ 178 612 /pacjenta</p> <p>Ipilimumab: LY: 1,5 QALY: 1,2 Koszt: \$ 138 987 /pacjenta</p> <p>Niwolumab vs. ipilimumab: ICER: US \$ 25 101/LY; \$ 30,475/QALY.</p>																												
Oh 2017 [69]	<p>Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania niwolumabu, ipilimumabu i terapii skojarzonej niwolumabu + ipilimumabu w I linii leczenia u pacjentów z czerniakiem z przerzutami.</p>	<p>Linia leczenia: I Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w oparciu o model Markova uwzględniający 3 stany zdrowia w horyzoncie czasowym równym 175 miesięcy (długość cyklu – jeden miesiąc). Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej U.S. Koszty przedstawiono w walucie USD 2015 i przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 3%.</p>	<p>Badanie CheckMate-067</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt całkowity (\$)</th> <th>PFQALY</th> <th>ICER (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>169 320</td> <td>4,24</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>213 763</td> <td>3,68</td> <td>(terapia zdeterminowana)</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab + ipilimumab vs. ipilimumab</td> <td>228 352</td> <td>4,37</td> <td>21 143</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab + ipilimumab vs. niwolumab</td> <td>228 352</td> <td>4,37</td> <td>454 092</td> </tr> <tr> <td>Interwencja</td> <td>Koszt całkowity (\$)</td> <td>QALY</td> <td>ICER (\$)</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia (dakarbazyna); ipi-</td> <td>146 775</td> <td>0,26</td> <td>Terapia zdeterminowana</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	PFQALY	ICER (\$)	Niwolumab	169 320	4,24	-	Ipilimumab	213 763	3,68	(terapia zdeterminowana)	Niwolumab + ipilimumab vs. ipilimumab	228 352	4,37	21 143	Niwolumab + ipilimumab vs. niwolumab	228 352	4,37	454 092	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	QALY	ICER (\$)	Chemioterapia (dakarbazyna); ipi-	146 775	0,26	Terapia zdeterminowana
Interwencja	Koszt całkowity (\$)	PFQALY	ICER (\$)																													
Niwolumab	169 320	4,24	-																													
Ipilimumab	213 763	3,68	(terapia zdeterminowana)																													
Niwolumab + ipilimumab vs. ipilimumab	228 352	4,37	21 143																													
Niwolumab + ipilimumab vs. niwolumab	228 352	4,37	454 092																													
Interwencja	Koszt całkowity (\$)	QALY	ICER (\$)																													
Chemioterapia (dakarbazyna); ipi-	146 775	0,26	Terapia zdeterminowana																													
Kohn 2017 [70]	<p>Analiza miała na celu porównanie opłacalności stosowania różnych strategii z udziałem pembrolizumabu, niwolumabu</p>	<p>Linia leczenia: I Analizę koszty-efektywność przeprowadzono w oparciu o model Markova, z perspektywy płatnika publicznego U.S., w dwojrotnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono dyskontowanie</p>	<p>Badania: CheckMate-066, CheckMate-067, CheckMate-037, KEYNOTE-006 i NCT00094653.</p>	<p>Koszt całkowity (\$)</p>																												

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki			
				limumab (druga linia); niwolumab (trzecia linia)	152 403	0,34	Terapia zdo-minowana
	lumabu i ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (BRAF wild-type).	kosztów (2016 US \$) i efektów zdrowotnych na poziomie 3%.		127 626	0,38	-	
				164 871	0,43	Terapia zdo-minowana	
				172 219	0,54	278 706	
				206 435	0,56	1 710 800	
Pilke 2017 [71]	Celem analizy była ocena opłacalności stosowania siedmiu nowych leków (kobi-metynil, dabrafenib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, trametynil i wemurafenib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.	Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w oparciu o probabilistyczny model Markova uwzględniający 3 stany zdrowia (brak progresji, progresja, zgon) w 10-letnim horyzoncie czasowym (długość cyklu – jeden miesiąc). Przeprowadzone zostało dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 4%. Analizę przeprowadzono z perspektywy opieki zdrowotnej. Wszystkie koszty wyrażono w koronach norweskich 2015 i przeliczono na euro według średniego kursu w 2015 r. (€ 1,00 = Kr 8,9530).	Badanie Robert 2011; badanie Maio 2015; badanie Grob 2015; badanie Köpning-Höggård 2015.	Koszt (€)	QALYs	ICER (€/QALY)	
				17 995	0,88		
				100 708	1,16	295 405	
				105 329	1,23	249 526	
				105 394	1,19	281 932	
				106 788	1,36	184 985	
				107 071	1,28	222 692	
				118 792	1,70	122 924	
				121 325	1,68	129 162	
				168 531	1,69	185 848	
				276 455	1,77	290 405	
				277 648	1,71	312 836	

11.3. Wyszukiwanie użyteczności

11.3.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52) przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

W przeglądzie systematycznym użyteczności wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających użyteczności u chorych na czerniaka przed progresją choroby i po progresji choroby (stany w modelu to: choroba przed progresją, choroba po progresji, zgon). Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia ani do lokalizacji czerniaka (wyłączono publikacje zawierające użyteczności wyznaczone jedynie w szczegółowych lokalizacjach, np. w gałce ocznej).

Diagram 2 (str. 92) przedstawia zapis wyników wyszukiwania użyteczności. Ostatecznie odnaleziono 15 publikacji, których opis przedstawia Tabela 53 (str. 93).

Tabela 49. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	Search (((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract]) OR melanoma*[Title/Abstract]) AND ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	94
#5	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	33 733
#4	Search (("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract]) OR melanoma*[Title/Abstract]	109 312
#3	Search melanoma*[Title/Abstract]	94 775
#2	Search melanoma[Title/Abstract]	90 569
#1	Search "Melanoma"[Mesh]	80 447

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.09.2016 r.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	#4 AND #5	1 608
#5	'utility':ab,ti OR 'utilities':ab,ti OR 'quality of well-being':ab,ti OR 'qol':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR 'tto':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'hui1':ab,ti OR 'hui2':ab,ti OR 'hui3':ab,ti OR 'euroqol':ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti AND [embase]/lim	188 877
#4	#1 OR #2 OR #3	118 760
#3	melanoma*:ab,ti AND [embase]/lim	96 206
#2	'melanoma':ab,ti AND [embase]/lim	92 188
#1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	95 185

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.07.2015 r.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 227

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#2	melanoma:ti,ab	2 238
#3	melanoma*:ti,ab	2 264
#4	#1 or #2 or #3	2 369
#5	utility:ti,ab	7 140
#6	utilities:ti,ab	454
#7	utility*:ti,ab	7 142
#8	"quality of well-being":ti,ab	77
#9	QoL:ti,ab	5 891
#10	"standard gamble":ti,ab	89
#11	"time trade-off":ti,ab	105
#12	TTO:ti,ab	75
#13	"time tradeoff":ti,ab	29
#14	hui:ti,ab	68
#15	hui1:ti,ab	0
#16	hui2:ti,ab	13
#17	hui3:ti,ab	49
#18	euroqol:ti,ab	950
#19	"euro qol":ti,ab	33
#20	"eq5d":ti,ab	153
#21	"eq 5d":ti,ab	1 204
#22	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	14 486
#23	#4 and #22	43

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.02.2016 r.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

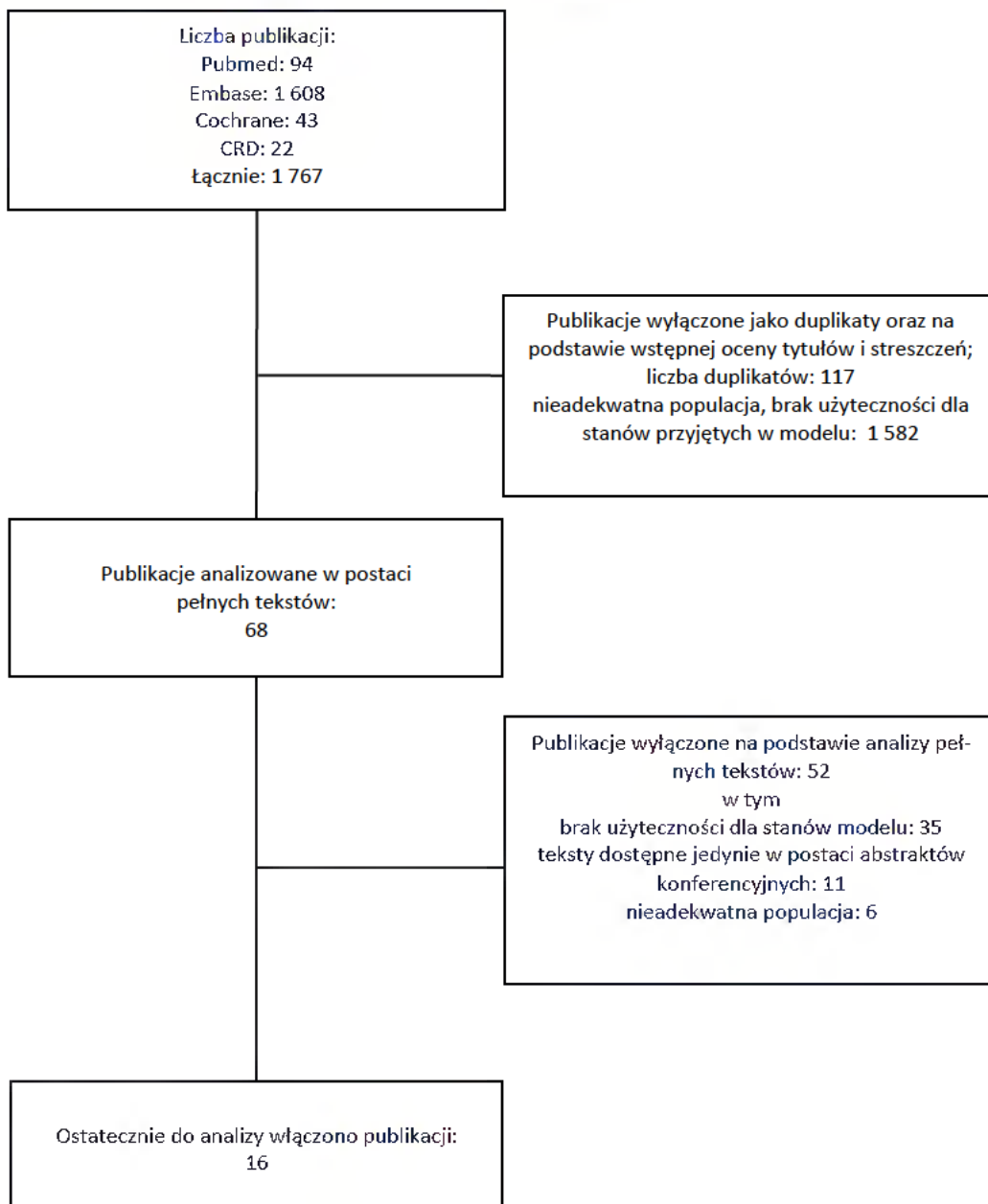
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR melanoma EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	204
2	(melanoma) IN DARE, NHSEED, HTA	301
3	(melanoma*) IN DARE, NHSEED, HTA	309
4	#1 OR #2 OR #3	309
5	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")) IN DARE, NHSEED, HTA	5 795
6	#4 AND #5	22

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.02.2016 r.

11.3.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



11.3.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 53. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyte czności)
Askew 2011 [13]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez kwestionariusz EQ-5D u chorych na czerniaka w USA przy użyciu danych z Melanoma and Skin Center w Houston, Texas.	Analiza jakości życia pacjentów z czerniakiem w trakcie leczenia oraz będących pod obserwacją. Użyto modelu regresji oszacowanego Metodą Najmniejszych Kwadratów (OLS) oraz Metodą Najmniejszych Odchyłań Bezwzględnych z Cenzurowaniem (CLAD).	273 badanych w tym 75 w trakcie leczenia oraz 198 pod obserwacją. 98% rasy białej, 58% mężczyzn, średni wiek 52 lata. Kraj przeprowadzenia badania: Stany Zjednoczone.	0,91 dla stadium I/II 0,85 dla stadium III 0,86 dla stadium IV
Batty 2012 [14]	Oszacowanie jakości życia związanych ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem otrzymanych przy pomocy kwestionariusza SF-36v2 (SF-6D), EORTC QLQ-C30 (EORTC-8D) oraz metody Vignette (Beusterien vignettes).	Przeprowadzono badanie kliniczne MDX010-20 wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Metoda loterii (standard gamble) pomiaru użyteczności dla SF-36, metoda handlowania ilością czasu (time trade-off) pomiaru użyteczności dla EORTC QLQ-C30. Do modelowania wartości użyteczności dla każdego ze stanów zdrowia użyto metody Bayesowskiej.	Chorzy na zaawansowanego czerniaka, co najmniej 1. wcześniejsza linia leczenia; 599 badanych dla kwestionariusza SF-36, 616 badanych dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia. Dla metody Vignette: 140 badanych. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia, Australia.	Dla progresji choroby: przed progresją: 0,801 [EORTC-8D]; 0,640 (SF-6D); 0,80 (Vignette); po progresji: 0,763 [EORTC-8D]; 0,619 (SF-6D); 0,52 (Vignette); Dla czasu przed śmiercią [dni]: >=180: 0,826 [EORTC-8D]; 0,655 (SF-6D) 120-179: 0,763 [EORTC-8D]; 0,608 (SF-6D) 90-119: 0,742 [EORTC-8D]; 0,598 (SF-6D) 60-89: 0,716 [EORTC-8D]; 0,572 (SF-6D) 30-59: 0,661 [EORTC-8D]; 0,538 (SF-6D) <30: 0,608 [EORTC-8D]; 0,505 (SF-6D)
Beusterien 2009 [15]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz toksyczności dla 13 stanów zdrowia.	Analiza przekrojowa pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę loterii (standard gamble).	140 badanych chorych na czerniaka. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia (77), Australia (63). 48% mężczyzn, średni wiek 45 lat.	Dla obu krajów: 0,88 dla częściowej odpowiedzi 0,80 dla stabilnej choroby 0,52 dla progresji choroby 0,52 dla najlepszego leczenia wspomagającego Dla Australii: 0,91 dla częściowej odpowiedzi 0,83 dla stabilnej choroby 0,47 dla progresji choroby 0,46 dla najlepszego leczenia wspomagającego Dla Anglii: 0,85 dla częściowej odpowiedzi 0,77 dla stabilnej choroby 0,59 dla progresji choroby 0,59 dla najlepszego leczenia wspomagającego
Coleman King 2011 [16]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem w odniesieniu do stanu choroby u osób z czerniakiem	Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania ilością czasu (time trade-off) oraz komputerowy generator użyteczności.	163 badanych chorych na czerniaka, 99% rasy białej, 55% kobiety, średni wiek 51 lat.	Średnie dla nowej i ustalonej diagnozy łącznie: 0,926 dla stadium I 0,915 dla stadium II 0,720 dla stadium III

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	kiem dla ustalonej i nowej diagnozy. Dane pochodzą z <i>Emory Pigmented Lesion and Oncology Clinics</i> .		Kraj przeprowadzenia badania: Stany Zjednoczone.	0,580 dla stadium IV Średnie dla nowej diagnozy: 0,904 dla stadium I 0,956 dla stadium II 0,534 dla stadium III 0,693 dla stadium IV Średnie dla ustalonej diagnozy: 0,931 dla stadium I 0,900 dla stadium II 0,908 dla stadium III 0,527 dla stadium IV
Cormier 2007 [17]	Oszacowanie korzyści leczenia z wykorzystaniem HDI (interferon alfa) pacjentów z czerniakiem w stadium III.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z badania <i>Kilbridge 2001</i> . Stworzony został model Markowa w celu symulacji historii przebiegu choroby dla pacjentów z czerniakiem w stadium III i obliczenia wyników z i bez zastosowania HDI.	804 chorych na czerniaka w stadium III. Wiek pacjentów 50 lat.	0,56 ogólnie dla stadium III 0,31 dla stadium IIIA 0,51 dla stadium IIIB 0,6 dla stadium IIIC
Croft 2004(1) [18]	Przeгляд i porównanie kosztów i wyników zdrowotnych płynących z zastosowania interferonu alfa (IFN) u pacjentów z czerniakiem pochodzących z publikacji w latach 1995-2002.	Analizy koszty-użyteczność zidentyfikowane przeglądnę: (Cole 1996) użyteczności obliczone zostały na podstawie danych testowych z 95% przedziałem ufności; (Kilbridge 2001) użyteczności wyznaczone metodą loterii (<i>standard gamble</i>); (Croft 1999) użyteczności wyznaczone metodą handlowania czasem (<i>time trade-off</i>); (Brown 2001) wizualna metoda analogowa wyznaczenia jakości życia dla trzech sfer: zatrudnienie się o siebie, nastrój, stan fizyczny. Analizy koszty-efektywność zidentyfikowane w przeglądnę: (Hilfner 1997, 1998) użyteczności wyznaczone arbitralnie przez ekspertów, zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994) (Messori 1997) wartości użyteczności nie podane, porównane zostały różnice dotyczące przetrwania w oparciu o AUC; (Gonzalez-Larriba 2000) użyteczności nie podane, stany zdrowia analogiczne jak w Hilfner 1997;	(Cole) pacjenci chorzy na czerniaka le- czeni przy użyciu IFN; (Kilbridge) 107 pacjentów chorych na czerniaka w stadium I, rasy białej, średni wiek 50 lat, 50% mężczyzn; (Croft) 104 pacjentów chorych na czer- niaka, Quebec, Kanada; (Brown) pacjenci chorzy na czerniaka le- czeni przy użyciu IFN; (Hilfner) pacjenci chorzy na czerniaka le- czeni przy użyciu IFN; (Messori) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN; (Gonzalez-Larriba) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN, Hisz- pania; (Lafuma) Chorzy na czerniaka w sta- dium IIA/B, Francja.	(Cole) 0,9, 0,5 dla toksyczności, 0,4, 0,5 dla nawrotu choroby; (Kilbridge) 0,9 dla terapii IFN, 0,7 dla nawrotu choroby; (Croft) 0,52 dla terapii IFN, 0,23 dla nawrotu choroby; (Brown) wartości użyteczności nie podane, duże wahania wartości użyteczności dla tego samego stanu zdrowia. (Hilfner) 0,7 wprowadzenie IFN, 0,8 w trakcie leczenia IFN, 0,5 nawrót choroby; (Messori) wartości użyteczności nie podane; (Gonzalez-Larriba) wartości użyteczności nie podane, stany zdrowia analogiczne jak w Hilfner 1997; (Lafuma) 0,8 dla toksyczności, 0,5 dla nawrotu choroby.

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Crott 2004(2) [19]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na czerniaka w stadium II i III leczonych z wykorzystaniem HDI (interferon alfa).	(Lafuma 2004) użyteczności oparte na Coile 1996. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>). Stworzony został model Markowa w celu oszacowania przeżycia pacjentów przez 35 lat.	Badanie populacyjne na 104 osobach. Kraj przeprowadzenia badania: Kanada (Quebec).	0,52 podczas leczenia interferonem 0,23 w przypadku nawrotu choroby 1 dla braku nawrotów
Curl 2014 [20]	Oszacowanie i porównanie kosztu i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z czerniakiem dla 3 terapii leczenia czerniaka z mutacją BRAF+ (dakarbazyna, wemurafenib, wemurafenib + ipilimumab).	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z wcześniejszych badań (Beusterien 2009), gdzie otrzymane zostały metodą loterii (<i>standard gamble</i>). Przeprowadzona została analiza koszty-użyteczności poprzez zastosowanie modelu drzewa decyzyjnego w celu porównania terapii.	Populacja nie leczonych wcześniej chorych na czerniaka nieoperowalnego lub z mutacją BRAF+ (dane dla wemurafenibu i ipilimumabu pochodzą z badania klinicznego 3 fazy, dla dakarbazyny z badania klinicznego 2 fazy).	0,88 dla częściowej odpowiedzi na leczenie 0,8 dla stabilnego stanu choroby 0,52 dla progresywnej choroby 0,46 dla trzeciej linii (<i>3rd-line salvage</i>)
Delea 2015 [21]	Oszacowanie i porównanie efektywności 3 terapii pierwszego rzutu (dabrafenib, dakarbazyna, wemurafenib) chorych na czerniaka z mutacją BRAF V600.	Użyteczności pochodzą z niepublikowanych wyników badania BREAK-3, otrzymanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Stworzono model w oparciu o analizę przeżycia (<i>partitioned survival model</i>) dla trzech stanów zdrowia: choroba bez progresji, choroba z progresją, śmierć.	Analizę oparto o wyniki badań klinicznych 3 fazy. Chorzy na czerniaka z mutacją BRAF V600. Kraj przeprowadzenia badania: Kanada.	(brak danych dla wemurafenibu, w badaniu przyjęto, że użyteczność dla wemurafenibu jest równa użyteczności dla dabrafenibu) Choroba bez progresji vs pełne zdrowie: 0,233 (dabrafenib), 0,250 (dakarbazyna), 0,233 (wemurafenib); Progresja choroby vs brak progresji: 0,090 (dabrafenib), 0,073 (dakarbazyna), 0,090 (wemurafenib)
Hatswell 2014 [22]	Oszacowanie i porównanie jakości życia związanych ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem otrzymanych przy pomocy kwestionariusza SF-36v2 (SF-6D) oraz EORTC QLQ-C30 (EORTC-8D). Sprawdzenie poprawności modelowania użyteczności stanu zdrowia opartego na progresji w porównaniu do modelowania opartego na czasie do śmierci.	Przeprowadzono badanie kliniczne MDX010-20 wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę loterii (SF-36) oraz handlowania ilością czasu (EORTC QLQ-C30). Do modelowania wartości użyteczności dla każdego ze stanów zdrowia użyto nieparametrycznej metody Bayesowskiej. Stworzono modele Uogólnionych Równań Szacunkowych (GEE) do predykcji użyteczności w oparciu o progresję choroby i czas do śmierci.	Chorzy na zaawansowanego czerniaka w stadium III i IV, co najmniej 1. wcześniejsza linia leczenia. Dla kwestionariusza: SF-36 611 badanych, EORTC QLQ-C30 350 badanych. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia.	Obserwowane wartości Model dla progresji choroby: Przed progresją: 0,813 (EORTC-8D); 0,648 (SF-6D) Po progresji: 0,776 (EORTC-8D); 0,626 (SF-6D) Model dla czasu przed śmiercią [dni]: >=180: 0,840 (EORTC-8D); 0,672 (SF-6D) 120-179: 0,767 (EORTC-8D); 0,610 (SF-6D) 90-119: 0,756 (EORTC-8D); 0,600 (SF-6D) 60-89: 0,723 (EORTC-8D); 0,574 (SF-6D) 30-59: 0,670 (EORTC-8D); 0,541 (SF-6D) <30: 0,651 (EORTC-8D); 0,531 (SF-6D) Model dla progresji i czasu przed śmiercią [dni]: Przed progresją >=180: 0,848 (EORTC-8D); 0,677 (SF-6D) 120-179: 0,777 (EORTC-8D); 0,615 (SF-6D) 90-119: 0,759 (EORTC-8D); 0,591 (SF-6D) 60-89: 0,737 (EORTC-8D); 0,588 (SF-6D)

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
				<p>30-59: 0,690 (EORTC-8D); 0,554 (SF-6D) <30: 0,629 (EORTC-8D); 0,518 (SF-6D)</p> <p>Po progresji</p> <p>>=180: 0,820 (EORTC-8D); 0,661 (SF-6D) 120-179: 0,742 (EORTC-8D); 0,595 (SF-6D) 90-119: 0,750 (EORTC-8D); 0,623 (SF-6D) 60-89: 0,693 (EORTC-8D); 0,547 (SF-6D) 30-59: 0,643 (EORTC-8D); 0,521 (SF-6D) <30: 0,675 (EORTC-8D); 0,547 (SF-6D)</p> <p>Przewidywane wartości</p> <p>Model dla progresji choroby:</p> <p>Przed progresją: 0,803 (EORTC-8D); 0,642 (SF-6D) Po progresji: 0,755 (EORTC-8D); 0,612 (SF-6D)</p> <p>Model dla czasu przed śmiercią [dni]:</p> <p>>=180: 0,831 (EORTC-8D); 0,667 (SF-6D) 120-179: 0,771 (EORTC-8D); 0,616 (SF-6D) 90-119: 0,763 (EORTC-8D); 0,613 (SF-6D) 60-89: 0,720 (EORTC-8D); 0,585 (SF-6D) 30-59: 0,679 (EORTC-8D); 0,557 (SF-6D) <30: 0,653 (EORTC-8D); 0,544 (SF-6D)</p> <p>Model dla progresji i czasu przed śmiercią [dni]:</p> <p>Przed progresją</p> <p>>=180: 0,837 (EORTC-8D); 0,670 (SF-6D) 120-179: 0,779 (EORTC-8D); 0,620 (SF-6D) 90-119: 0,772 (EORTC-8D); 0,613 (SF-6D) 60-89: 0,731 (EORTC-8D); 0,585 (SF-6D) 30-59: 0,695 (EORTC-8D); 0,557 (SF-6D) <30: 0,672 (EORTC-8D); 0,544 (SF-6D)</p> <p>Po progresji</p> <p>>=180: 0,808 (EORTC-8D); 0,654 (SF-6D) 120-179: 0,749 (EORTC-8D); 0,614 (SF-6D) 90-119: 0,743 (EORTC-8D); 0,613 (SF-6D) 60-89: 0,702 (EORTC-8D); 0,585 (SF-6D) 30-59: 0,665 (EORTC-8D); 0,507 (SF-6D) <30: 0,642 (EORTC-8D); 0,534 (SF-6D)</p>
Hillner 1997 [23]	Oszacowanie korzyści i kosztów zastosowania Interferonu alfa-2b (IFN) w terapii leczenia chorych na czerniaka w porównaniu z nieleczaniem Interferonem.	Użyteczności użyte w analizie zostały ustalone arbitralnie przez ekspertów i są zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994. Stworzono model Markowa w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub	Chorzy na czerniaka bez przerzutów w średnim wieku 50 lat leczeni terapią z wykorzystaniem Interferonu alfa-2b (IFN).	1 zdrowie, bez leczenia 0,7 wprowadzenie IFN 0,8 w trakcie leczenia IFN 0,5 nawrót choroby

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Hillner 1998 [24]	Oszacowanie korzyści i kosztów zastosowania Interferonu alfa-2b (IFN) w terapii leczenia chorych na czerniaka w porównaniu z nieleczeniem Interferonem.	Śmierci dla czterech stanów zdrowia; leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące, nawrót choroby, brak objawów choroby (bez leczenia). Użyteczności użyte w analizie zostały ustalone arbitralnie przez ekspertów i są zgodne z obserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994. Stworzono model Markowa w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub śmierci dla czterech stanów zdrowia; leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące, nawrót choroby, brak objawów choroby (bez leczenia).	287 nowo zdiagnozowanych pacjentów chorych na czerniaka w średnim wieku 50 lat, podzielonych na grupy: leczonych terapią z wykorzystaniem Interferonu alfa-2b (IFN) oraz obserwowaną.	1 zdrowie, bez leczenia 0,7 zdrowie, wprowadzenie IFN 0,8 zdrowie, w trakcie leczenia IFN 0,5 nawrót choroby
Long 2016 [47]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów leczonych niwolumabem lub dakarbazyną poprzez kwestionariusze EQ-5D 3L, VAS i EORTC QLQ-C30.	Użyteczności pochodzą z badania CheckMate 066, w którym skuteczność leczenia niwolumabem porównywano z terapią dakarbazyną. Jakość życia badano przed rozpoczęciem leczenia, co 6 tygodni terapii oraz podczas pierwszej i drugiej wizyty po zakończeniu terapii.	418 pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 066 z Europy, Izraela, Australii, Kanady i Ameryki Południowej.	Użyteczności przed rozpoczęciem leczenia: 0,778 (niwolumab) 0,771 (dakarbazyna) Zmiana użyteczności w porównaniu do wartości podsta- wowych: 0,04 (niwolumab) 0,027 (dakarbazyna)
Mooney 1997 [25]	Oszacowanie kosztów i zysków przeprowadzania rentgenogramu klatki piersiowej u pacjentów z czerniakiem z nawrotami.	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z literatury medycznej. Stworzony został model Markowa do prognozowania liczby pacjentów w różnych stadiach choroby.	38 300 chorych na czerniaka w Stanach Zjednoczonych w 1996 roku. Wiek poniżej 75 lat, 53% mężczyźni, 100% rasy białej.	0,9 dla pacjentów z wycofaniem choroby 0,5 dla pacjentów z progresją choroby
Shih 2015 [26]	Oszacowanie i porównanie kosztu i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z czerniakiem dla 3 terapii leczenia czerniaka z mutacją BRAF ^{wt/wt} (dabrafenib, wemurafenib, dakarbazyna).	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą ze wcześniejszych badań. Stworzony został model Markowa do porównania kosztów i efektywności dla każdej terapii.	Pacjenci z czerniakiem w stadium III i IV z mutacją BRAF ^{wt/wt} . 675 badanych dla porównania wemurafenib (337) - dakarbazyna (338); 250 badanych dla porównania dabrafenib (187) - dakarbazyna (63). Pacjenci pochodzili z 12 krajów (Europa, północna Ameryka, Australia).	Choroba stabilna: 0,69 (dakarbazyna) 0,79 (dabrafenib) 0,73 (wemurafenib) Progresja choroby: 0,45 (dakarbazyna) 0,52 (dabrafenib) 0,49 (wemurafenib)
Tromme 2014 [27]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz wag niesprawności pacjentów chorych na czerniaka poprzez kwestionariusze EQ-5D-5L, VAS i FACT-M.	Analiza badająca pacjentów podzielonych na 8 grup w zależności od stanu choroby (4) i czasu od leczenia (2). Wyniki kwestionariusza 5L zostały transformowane na 3L przy użyciu funkcji przejścia, następnie na wartości użyteczności przy pomocy danych dotyczących preferencji dorosłych mieszkańców Belgii.	395 pacjentów chorych na czerniaka. 68 w stadium 0/IA-T, 98 w stadium 0/IA-R, 33 w stadium IB/II-T, 76 w stadium IB/II-R, 15 w stadium III-T, 50 w stadium III-R, 41 w stadium IV-T, 14 w stadium IV-R; (T - treatment, R - remission). Średni wiek 52,6, 0,74% mężczyźni. Kraj przeprowadzenia badania: Belgia.	Średnie wartości 0,687 dla stadium 0/IA-T 0,809 dla stadium 0/IA-R 0,579 dla stadium IB/II-T 0,802 dla stadium IB/II-R 0,535 dla stadium III-T 0,703 dla stadium III-R 0,583 dla stadium IV-T 0,796 dla stadium IV-R 0,719 ogólnie

11.4. Koszty

11.4.1. Koszty jednostkowe produktów stosowanych w chemioterapii i programach lekowych

Tabela 54. Koszty refundacji 1 mg produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Programy lekowe						
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł.	6761,88	7099,97	7099,97	bezpłatny	0,5283
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 28 kaps.	5129,94	5386,44	5386,44	bezpłatny	3,8475
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 120 kaps.	21985,44	23084,71	23084,71	bezpłatny	3,8475
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 28 kaps	7694,9	8079,65	8079,65	bezpłatny	3,8475
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 120 kaps.	32978,16	34627,07	34627,07	bezpłatny	3,8475
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt.	25030,93	26282,48	26282,48	bezpłatny	20,85911
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	6237,00	6548,85	6548,85	bezpłatny	436,59
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	24948,00	26195,40	26195,40	bezpłatny	436,59
Chemioterapia						
Dacarbazyne	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol.po 100 mg	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,159
Dacarbazyne	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 1000 mg	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,159
Dacarbazyne	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol.po 200 mg	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0,159
Dacarbazyne	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 500 mg	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,159

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0,386
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	40,50	42,53	42,53	bezpłatny	0,284
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0,238
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0,306
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0,273
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0,325
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	140,40	147,42	147,42	bezpłatny	0,328
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0,329
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0,284
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0,517
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0,272
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0,302
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0,252
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0,231
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0,522

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0,293
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 45 ml	102,29	107,40	107,40	bezpłatny	0,239
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,945
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0,555
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 25 ml	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.po 50 ml	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	1,134
Paklitaxel	Paclitaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,945
Paklitaxel	Paclitaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 1 fiol. a 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0,555
Paklitaxel	Paclitaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,529
Paklitaxel	Paclitaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,529

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Paklitaxel	Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,454
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	1,032
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	1,426
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,67 ml	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	1,048
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 43,33 ml	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	3,407

* dla wszystkich produktów leczniczych znajdujących się w tabeli, limit refundacji jest równy cenie hurtowej brutto

Tabela 55. Koszty refundacji 1 mg produktów lekowych na podstawie komunikatów DGL

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09.2017		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]**	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Programy lekowe				
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł.	5 487,16	28 807 989,21	0,3906
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 28 kaps.	269,79	1 025 652,48	
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg, 120 kaps.	62,11	1 020 099,84	
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 28 kaps.	1 848,68	10 755 622,32	2,7761
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 75 mg, 120 kaps.	1 118,95	28 015 519,87	
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt.	333,76	4 676 769,05	11,1209
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	107,20	135 172,58	
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	543,23	2 778 412,57	85,1876
Chemioterapia				
Dacarbazyna	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol.po 100 mg	813,61	127855,31	0,1571

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09.2017		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Dacarbazyna	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fioł, po 1000 mg	321,39	47010,27	
Dacarbazyna	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fioł, po 200 mg	2341,60	737270,83	
Dacarbazyna	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioł, po 500 mg	4013,87	317242,16	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 5 ml	228,02	3354,92	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 15 ml	626,80	23424,77	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 45 ml	5286,07	550468,77	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 60 ml	8641,04	1325178,15	
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 100 ml	334,60	76954,24	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 15 ml	0,00	0,00	0,2266
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 45 ml	99,46	10629,93	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 60 ml	0,00	0,00	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 100 ml	0,00	0,00	
Karboplatyna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, 5 ml	0,00	0,00	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, po 5 ml	7413,14	95071,82	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł, a 15 ml	12523,20	449301,92	

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09.2017		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. a 45 ml	19788,61	1939714,04	
Karboplatyna	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł.po 60 ml	10604,13	1330968,46	
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł.po 5 ml	2829,74	41260,63	
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł.po 15 ml	5045,39	186805,91	
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł.po 45 ml	11517,13	1137382,63	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 5 ml	0,00	0,00	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 16,7 ml	7863,87	279135,98	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 25 ml	61,05	2399,78	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 50 ml	6508,66	556724,73	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 100 ml	3862,48	549209,16	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fioł.po 5 ml	2208,24	34700,77	0,3638
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fioł.po 16,7 ml	15692,18	722139,53	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fioł.po 25 ml	3125,60	190195,26	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fioł.po 50 ml	18242,22	1898157,45	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 5 ml	4798,39	77231,80	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł. a 5 ml, 1 fioł. a 16,7 ml	14563,94	556998,13	

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Dane z DGL za okres 10.2016-09.2017		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł. a 50 ml	11624,60	1256819,24	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 25 ml	643,97	38490,20	
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 100 ml	1983,96	429028,18	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 50 ml	2036,91	469123,26	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 5 ml	1040,97	18637,54	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 16,67 ml	1929,66	124849,75	
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fioł.po 43,33 ml	668,36	83884,48	

* dane z DGL od 01.2016 do 06.2016

11.4.2. Leczenie działań niepożądanych

Tabela 57. Leczenie działań niepożądanych –koszty produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ambulatoryjnym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Koszt NFZ / opakowanie [PLN]	DDD [mg]	Liczba dni leczenia/opakowanie [dni]
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	11,84	10	20
Clobetasolum	Dermovate, maść, 0,5 mg/g	25 g	8,74	11,26	8,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,42	0,5	25
Thiethylperazinum	Torecan, tabl. powł., 6,5 mg	50 szt.	19,47	24,86	24,86	Nowotwory złośliwe	ryczałt	21,66	13	25

11.5. Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych w analizie ekonomicznej

11.5.1. Krzywe parametryczne rozpatrywane w analizie

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Poniższa tabela przedstawia zestawienie wzorów matematycznych dla poszczególnych krzywych parametrycznych.

Tabela 58. Wzory matematyczne dla krzywych parametrycznych

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$
Gompertza	$S(t) = \exp(-(a/b) * (\exp(b*t)-1))$
uogólniona gamma	Jeżeli $(c < 0$; Rozkład.gamma($(-c^{(-2)}) * \exp(-c * (-\ln(t)-a)/b)$); $-c^{(-2)}$; 1; 1); 1-Rozkład.gamma($(c^2) * \exp(c * (\ln(t)-a)/b)$); $-c^{(-2)}$; 1; 1)

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

11.5.2. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera: CA 209-067

niwolumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszach „PD-L1 OS NIWO”, „PD-L1 PFS NIWO”.

Tabela 59. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu, badanie Check-Mate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza		-596,8047	-590,2383
Weibulla		-930,3995	-920,5499
log-logistyczna		-1029,6002	-1019,7506
log-normalna		-1094,0603	-1084,2107
Gompertza		-1188,5831	-1178,7335
uogólniona gamma		-1299,1479	-1286,0151

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa uogólniona gamma

Wykres 9. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CheckMate067

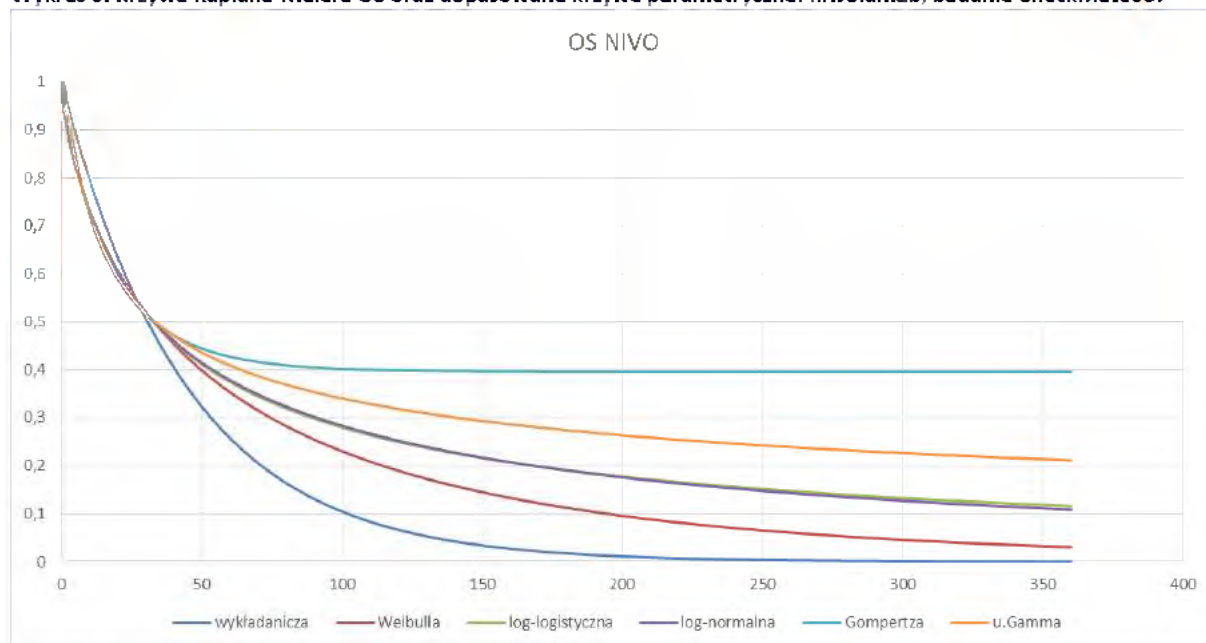
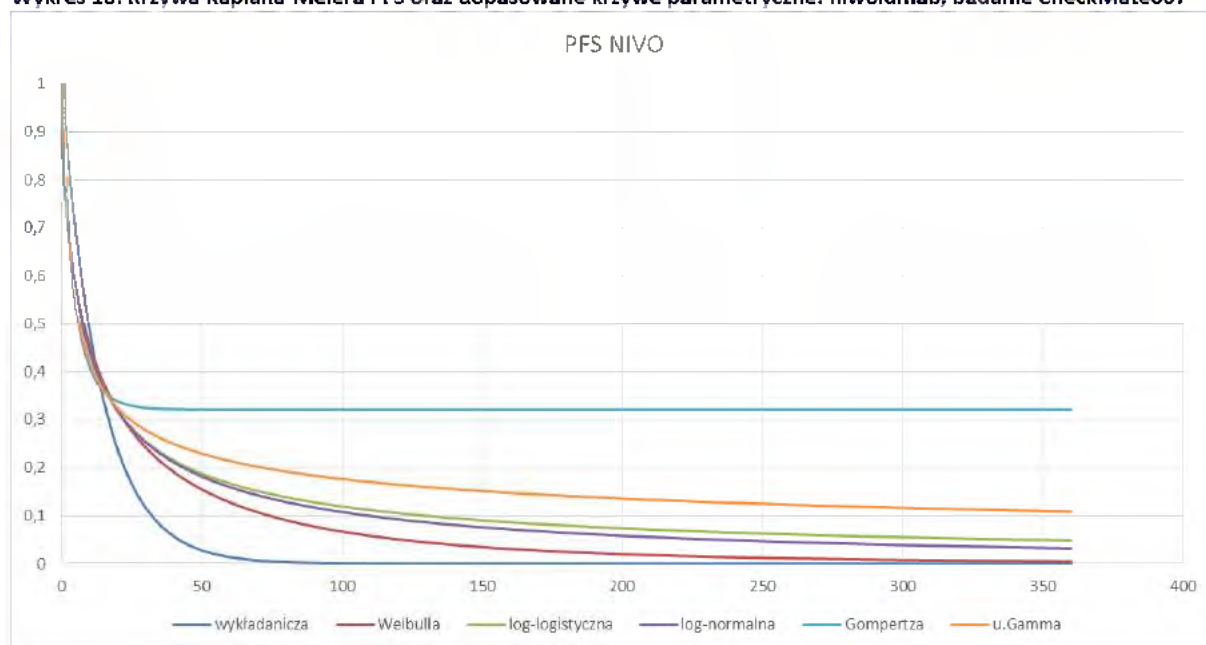


Tabela 60. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu, badanie Check-Mate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza		-84.23576	-79.7104
Weibulla		-158.13218	-151.3441
log-logistyczna		-171.74145	-164.9534
log-normalna		-173.58142	-166.7934
Gompertza		-201.12972	-194.3417
uogólniona gamma		-220.16067	-211.1099

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa uogólniona gamma

Wykres 10. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CheckMate067



niwolumab + ipilimumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszach „PD-L1 OS COMBO”, „PD-L1 PFS COMBO”.

Tabela 61. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu, badanie CheckMate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	[redacted]	-617.0141	-610.4175
Weibulla	[redacted]	-944.4076	-934.5126
log-logistyczna	[redacted]	-1016.2164	-1006.3214
log-normalna	[redacted]	-1079.6912	-1069.7962
Gompertza	[redacted]	-1189.2355	-1179.3405
uogólniona gamma	[redacted]	-1312.3236	-1299.1304

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa uogólniona gamma

Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab + ipilimumab, badanie CheckMate067

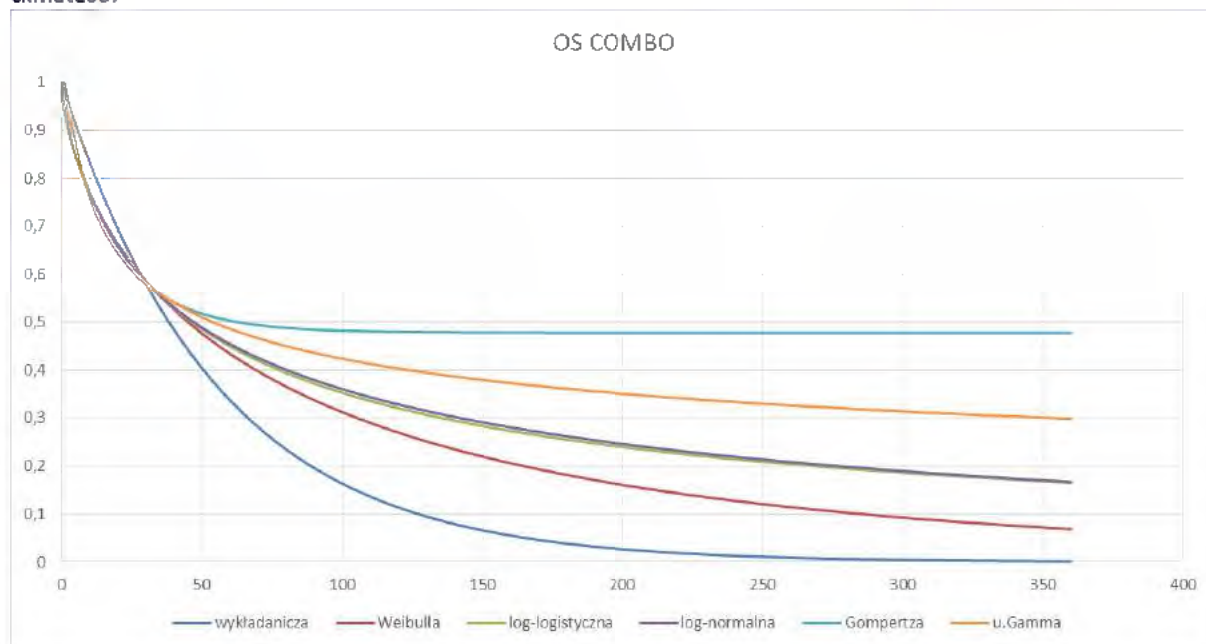
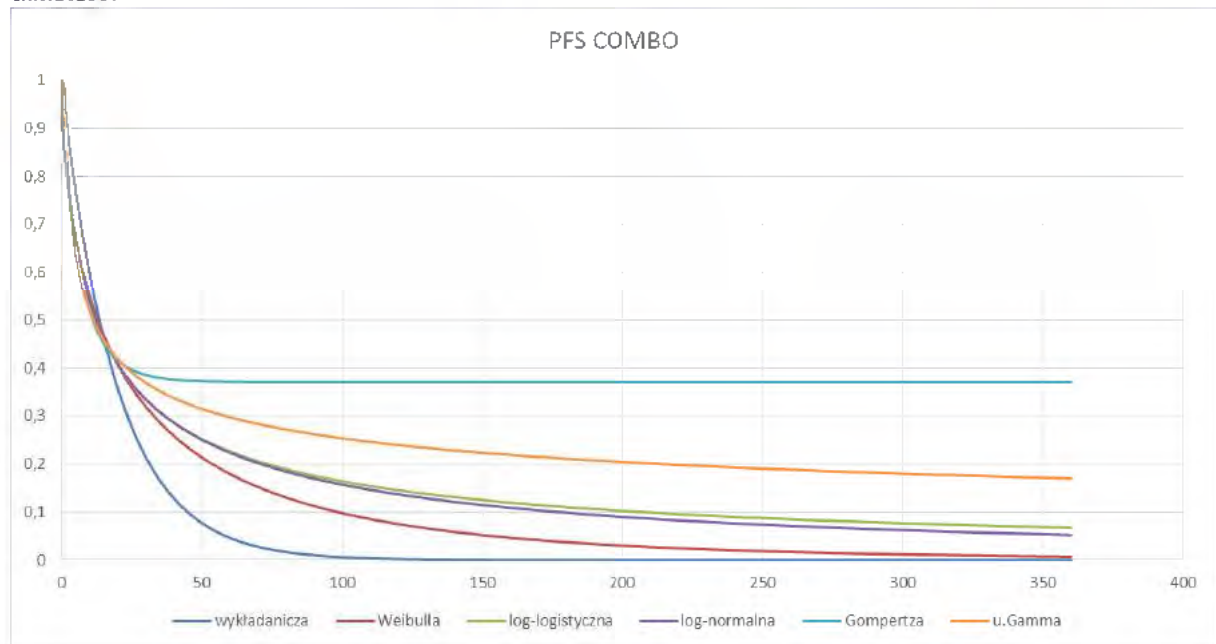


Tabela 62. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu, badanie CheckMate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	[redacted]	-138.6857	-134.2467
Weibulla	[redacted]	-243.9001	-237.2416
log-logistyczna	[redacted]	-264.0335	-257.3750
log-normalna	[redacted]	-272.2429	-265.5843
Gompertza	[redacted]	-291.1132	-284.4547
uogólniona gamma	[redacted]	-329.1177	-320.2397

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa uogólniona gamma

Wykres 12. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab + ipilimumab, badanie CheckMate067



11.6. Kod w pakiecie statystycznym R (generowanie krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera)

Poniżej przedstawiono kod wykorzystany w pakiecie statystycznym R, służący do wygenerowania krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do wartości szczytanych z krzywych Kaplana-Meiera. Kod odpowiada przykładowi dopasowania do krzywych przeżycia całkowitego (OS).

```
setwd("wskazanie ścieżki dostępu do pliku zawierającego dane szczytane z krzywych Kaplana-Meiera")
data<-read.csv2("nazwa pliku zawierającego dane szczytane z krzywych Kaplana-Meiera",header=T)

# krzywa parametryczna wykładnicza
OS_exp<-nls(S.t.~exp(-t*a), data, start=list(a=1.5))
summary(OS_exp)
vcov(OS_exp)
chol(vcov(OS_exp))

# krzywa parametryczna Weibulla
OS_weibull<-nls(S.t.~exp(-a*(t^b)), data, start=list(a=0.5, b=0.5))
summary(OS_weibull)
vcov(OS_weibull)
chol(vcov(OS_weibull))

# krzywa parametryczna log-logistyczna
OS_loglog<-nls(S.t.~1/(1+a*(t^b)), data, start=list(a=1,b=1))
summary(OS_loglog)
vcov(OS_loglog)
chol(vcov(OS_loglog))

# krzywa parametryczna log-normalna
OS_lognorm<-nls(S.t.~1-plnorm(t,a,b),data,start=list(a=1,b=1))
summary(OS_lognorm)
vcov(OS_lognorm)
chol(vcov(OS_lognorm))

# krzywa parametryczna Gompertza
OS_Gompertz<-nlsLM(S.t.~exp((-a/b)*(exp(b*t)-1)), data, start=list(a=0.5,b=0.5))
if(summary(OS_Gompertz)$coefficients[2]<0){print("ujemny rozkład Gompertza")}
summary(OS_Gompertz)
vcov(OS_Gompertz)
chol(vcov(OS_Gompertz))

# krzywa parametryczna uogólniona Gamma
nfc <- nls.control(maxiter = 1024)
OS_Ggamma<-nlsLM(S.t.~1-pgengamma(t, mu, sigma, Q), data, start=list(mu=2, sigma=1, Q = 0.5), control=nfc)
summary(OS_Ggamma)
vcov(OS_Ggamma)
chol(vcov(OS_Ggamma))

# kryterium AIC
AIC(OS_exp,OS_weibull,OS_loglog,OS_lognorm)

# kryterium BIC
BIC(OS_exp,OS_weibull,OS_loglog,OS_lognorm)
```


11.7. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego)

Tabela 63. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

kobiety		mężczyźni					
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
1	0,000310	51	0,007570	1	0,000270	51	0,002860
2	0,000210	52	0,008330	2	0,000170	52	0,003180
3	0,000130	53	0,009150	3	0,000100	53	0,003520
4	0,000100	54	0,010050	4	0,000070	54	0,003900
5	0,000090	55	0,011010	5	0,000070	55	0,004320
6	0,000090	56	0,012040	6	0,000080	56	0,004770
7	0,000090	57	0,013150	7	0,000090	57	0,005270
8	0,000090	58	0,014340	8	0,000090	58	0,005810
9	0,000100	59	0,015600	9	0,000090	59	0,006390
10	0,000120	60	0,016940	10	0,000090	60	0,007000
11	0,000140	61	0,018350	11	0,000090	61	0,007650
12	0,000160	62	0,019830	12	0,000110	62	0,008340
13	0,000180	63	0,021370	13	0,000130	63	0,009070
14	0,000210	64	0,022970	14	0,000160	64	0,009830
15	0,000270	65	0,024630	15	0,000170	65	0,010630
16	0,000380	66	0,026360	16	0,000190	66	0,011490
17	0,000530	67	0,028160	17	0,000200	67	0,012400
18	0,000690	68	0,030060	18	0,000220	68	0,013370
19	0,000840	69	0,032070	19	0,000240	69	0,014440
20	0,000920	70	0,034240	20	0,000240	70	0,015630
21	0,000950	71	0,036620	21	0,000240	71	0,016980
22	0,000950	72	0,039250	22	0,000240	72	0,018540
23	0,000940	73	0,042190	23	0,000230	73	0,020370
24	0,000960	74	0,045500	24	0,000210	74	0,022540
25	0,001000	75	0,049230	25	0,000210	75	0,025120
26	0,001030	76	0,053430	26	0,000210	76	0,028170
27	0,001060	77	0,058140	27	0,000220	77	0,031750
28	0,001080	78	0,063360	28	0,000250	78	0,035920
29	0,001110	79	0,069110	29	0,000270	79	0,040700
30	0,001170	80	0,075380	30	0,000300	80	0,046120
31	0,001240	81	0,082150	31	0,000320	81	0,052180
32	0,001320	82	0,089400	32	0,000360	82	0,058890
33	0,001410	83	0,097130	33	0,000390	83	0,066240
34	0,001520	84	0,105330	34	0,000430	84	0,074250
35	0,001630	85	0,114010	35	0,000480	85	0,082910
36	0,001770	86	0,123220	36	0,000540	86	0,092270
37	0,001920	87	0,132970	37	0,000600	87	0,102340
38	0,002090	88	0,143350	38	0,000670	88	0,113180

kobiety		mężczyźni					
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
39	0,002280	89	0,154420	39	0,000750	89	0,124860
40	0,002500	90	0,166120	40	0,000840	90	0,137340
41	0,002760	91	0,178820	41	0,000940	91	0,150890
42	0,003050	92	0,192240	42	0,001060	92	0,165340
43	0,003370	93	0,206400	43	0,001190	93	0,180720
44	0,003740	94	0,221280	44	0,001330	94	0,197020
45	0,004150	95	0,236900	45	0,001500	95	0,214230
46	0,004590	96	0,253240	46	0,001680	96	0,232360
47	0,005090	97	0,270290	47	0,001870	97	0,251370
48	0,005630	98	0,288040	48	0,002090	98	0,271260
49	0,006220	99	0,306460	49	0,002320	99	0,291970
50	0,006860	100	0,325520	50	0,002580	100	0,313480

Tabela sporządzona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [12].

11.8. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków

Tabela 64. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków

Okres czasu, którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej
01.2017 - 09.2017	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html
01.2016 - 12.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html
01.2016 - 09.2019	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html

Data ostatniego dostępu do adresów internetowych: 29.12.2017 r

11.9. Wyniki dodatkowej analizy progowej dla terapii skojarzonej

Cena terapii skojarzonej = suma kosztu za opakowanie niwolumabu oraz ipilimumabu; oba koszty dodatkowo ważone liczbą sprzedanych opakowań poszczególnych produktów zawierających niwolumab bądź ipilimumab. W obrębie wariantów z i bez RSS przyjęto stałe proporcje części składowych sumy (iloraz kosztu ważonego niwolumabu i ipilimumabu stały dla wszystkich wariantów).

Tabela 65. Wyniki dodatkowej analizy progowej

nr	Wariant analizy	Progowa cena hurtowa terapii skojarzonej dla ICUR	Progowa CZN terapii skojarzonej dla ICUR
Wariant z RSS			
0	Analiza podstawowa	████████	████████
1	Wiek: minimum	████████	████████
2	Wiek: maksimum	████████	████████
3	Odsetek kobiet: 0%	████████	████████

nr	Wariant analizy	Progowa cena hurtowa terapii skojarzonej dla ICUR	Progowa CZN terapii skojarzonej dla ICUR
4	Odsetek kobiet: 100%		
5	Masa ciała: minimum		
6	Masa ciała: maksimum		
7	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna		
8	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna		
9	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla		
10	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna		
11	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna		
12	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla		
13	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna		
14	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna		
15	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla		
16	Użyteczności: minimum		
17	Użyteczności: maksimum		
18	Dyskontowanie:		
19	koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%		
20	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: x2		
21	Horyzont czasowy: 10 lat		
22	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO+IPI: chemioterapia min		
23	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO+IPI: chemioterapia max		
24	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO: ipilimumab min		
25	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO: ipilimumab max		
Wariant bez RSS			
0	Analiza podstawowa	83 520,09 zł	73 650,87 zł
1	Wiek: minimum	82 730,56 zł	72 954,64 zł
2	Wiek: maksimum	83 341,34 zł	73 493,25 zł
3	Odsetek kobiet: 0%	82 687,62 zł	72 916,77 zł
4	Odsetek kobiet: 100%	85 347,53 zł	75 262,38 zł
5	Masa ciała: minimum	98 362,80 zł	86 739,69 zł
6	Masa ciała: maksimum	74 036,52 zł	65 287,94 zł
7	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna	82 461,47 zł	72 717,34 zł
8	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna	80 100,66 zł	70 635,50 zł
9	OS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla	64 122,70 zł	56 545,59 zł
10	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna	84 461,98 zł	74 481,46 zł
11	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna	137 344,77 zł	121 115,32 zł
12	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla	103 893,41 zł	91 616,76 zł

nr	Wariant analizy	Progowa cena hurtowa terapii skojarzonej dla ICUR	Progowa CZN terapii skojarzonej dla ICUR
13	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna	80 902,75 zł	71 342,81 zł
14	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna	122 456,70 zł	107 986,51 zł
15	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla	102 848,57 zł	90 695,39 zł
16	Użyteczności: minimum	67 141,74 zł	59 207,88 zł
17	Użyteczności: maksimum	99 528,77 zł	87 767,88 zł
18	Dyskontowanie:	152 762,69 zł	134 711,37 zł
19	koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%	81 654,30 zł	72 005,56 zł
20	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: x2	42 993,57 zł	37 913,20 zł
21	Horyznot czasowy: 10 lat	77 551,09 zł	68 387,20 zł
22	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO+IPI: chemioterapia min	90 386,61 zł	79 706,00 zł
23	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO+IPI: chemioterapia max	79 972,11 zł	70 522,14 zł
24	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO: ipilimumab min	96 569,86 zł	85 158,61 zł
25	Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIWO: ipilimumab max	94 281,04 zł	83 140,24 zł



12. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)	14
[REDAKTOWANA]	22
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; NIWO+IPI vs NIWO	24
Tabela 4. Częstości występowania działań niepożądanych (1. linia leczenia)	27
Tabela 5. Częstości występowania działań niepożądanych (2. linia leczenia)	28
Tabela 6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania: NIWO+IPI vs NIWO ([REDAKTOWANA] [5])	29
Tabela 7. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab	30
[REDAKTOWANA]	30
Tabela 9. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii 2. linii	31
Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii	31
Tabela 11. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii	32
[REDAKTOWANA]	32
Tabela 13. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem	33
Tabela 14. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka	33
Tabela 15. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii	33
Tabela 16. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	34
Tabela 17. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS).....	36
Tabela 18. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant z RSS)	38
[REDAKTOWANA]	41
Tabela 20. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych (na podstawie publikacji Beusterien 2009)	42
Tabela 21. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego	42
Tabela 22. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	45
Tabela 23. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)	47
Tabela 24. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)	47
Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS, analiza podstawowa	48
Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa	48
Tabela 27. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości; NIWO+IPI vs NIWO	49
Tabela 28. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla interwencji i komparatora w ramach analizy wrażliwości, wariant z RSS	50
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, wariant z RSS.....	52
Tabela 30. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla interwencji i komparatora w ramach analizy wrażliwości, wariant bez RSS	55
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, wariant bez RSS.....	57
Tabela 32. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	60

[REDACTED]	71
[REDACTED]	71
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	76
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed	82
Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i>	83
Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i>	83
Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i>	83
Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej <i>Google</i>	84
Tabela 48. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych: niwolumab w leczeniu chorych na czerniaka	86
Tabela 49. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Medline</i> przez PubMed.....	90
Tabela 50. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Embase</i>	90
Tabela 51. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Cochrane</i>	90
Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i>	91
Tabela 53. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego.....	93
Tabela 54. Koszty refundacji 1 mg produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia MZ.....	98
Tabela 55. Koszty refundacji 1 mg produktów lekowych na podstawie komunikatów DGL	101
[REDACTED]	104
Tabela 57. Leczenie działań niepożądanych –koszty produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ambulatoryjnym..	106
Tabela 58. Wzory matematyczne dla krzywych parametrycznych.....	107
Tabela 59. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu, badanie CheckMate067	107
Tabela 60. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu, badanie CheckMate067	108
Tabela 61. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu, badanie CheckMate067	109

Tabela 62. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu, badanie CheckMate067	110
Tabela 63. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)	113
Tabela 64. Źródła danych Narodowego Funduszu o kwocie zrefundowanych leków	114
Tabela 65. Wyniki dodatkowej analizy progowej	114

13. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem	20
	23
Wykres 3. PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu {NIWO+IPI}	25
Wykres 4. PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu {NIWO}	25
Wykres 5. OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIWO+IPI)	26
Wykres 6. OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIWO)	26
	54
Wykres 8. Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant bez RSS	59
Wykres 9. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CheckMate067 .	108
Wykres 10. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CheckMate067	109
Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab + ipilimumab, badanie CheckMate067	110
Wykres 12. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab + ipilimumab, badanie CheckMate067	111
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	85
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	92

14. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0., Warszawa sierpień 2016.
2. 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 późn. zm.)
3. 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.
4. ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
5. ██████████ Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2018. Praca nieopublikowana.
6. ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
7. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>.
8. Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
9. Załącznik B.59. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r poz. 129).
10. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)
11. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf; data dostępu: 29.09.2016
12. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2014. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2014.zip&sys=trwanie>
13. Askew RL, Swartz RJ, Xing Y, Cantor SB, Ross MI, Gershenwald JE, Palmer JL, Lee JE, Cormier JN. Mapping FACT-melanoma quality-of-life scores to EQ-5D health utility weights. Value Health; 2011; 14; 6; 900-906.
14. Batty A, Winn B, Pericleous L, Rowen D, Lee D, Nikoglou T. A comparison of general population and patient utility values for advanced melanoma. Ann Oncol; 2012; 23. ix372 (poster konferencyjny)
15. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br J Cancer 2009; 101; 3; 387-389.
16. Coleman King SM, Bonaccorsi P, Bendeck S, Hadley J, Puttgen K, Kolm PG, Veledar E, Lawson D, Chen SC. Melanoma quality of life: Pilot study using utility measurements. Arch Dermatol; 2011; 147; 3; 353-354.
17. Cormier JN, Xing Y, Ding M, Cantor SB, Salter KJ, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE, Ross MI. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. J Clin Oncol 2007; 25; 17; 2442-2448.
18. Crott R. Cost effectiveness and cost utility of adjuvant interferon (alpha) in cutaneous melanoma: A review. Pharmacoeconomics; 2004; 22; 9; 569-580.
19. Crott R, Ali F, Burdette-Radoux S. Cost-utility of adjuvant high-dose interferon alpha therapy in stage III cutaneous melanoma in Quebec. Value Health 2004 Jul; 7; 4; 423-432.

20. Curl P, Vujic I, Van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS ONE*; 2014; 9; 9.
21. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*; 2014; Apr; 33(4):367-80.
22. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*; 2014; 12; 1.
23. Hillner BE, Kirkwood JM, Atkins MB, Johnson ER, Smith TJ. Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684. *J Clin Oncol* 1997; 15; 6; 2351-2358.
24. Hillner B. Cost-effectiveness assessment of interferon alfa-2b as adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34(Supplement 3); S18-S21.
25. Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997; 80(6); 1052-1064.
26. Shih V, Ten Ham RM, Bui CT, Tran DN, Ting J, Wilson L. Targeted therapies compared to dacarbazine for treatment of braf v600e metastatic melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Skin Cancer*; 2015; Article ID 505302; 1-8.
27. Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, Richez P, Leroy A, Baurain J, Cornelis F, Bertrand C, Legrand N, Deguel-dre J, Thomas L, Legrand C, Lambert J, Haagsma J, Speybroeck N. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br J Dermatol* 2014; 171; 6; 1443-1450.
28. Robert C, Long GV, Brady B, et al. NIWOLumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
29. Clinical Study Report CA209066; Listing of Physical Measurements, All Randomized Subjects Who Enrolled From Poland. Materiały udostępnione przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
30. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2011. Praca niepublikowana, oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach zlecenia 054/2012.
31. Wyniki badania ankietowego do dossier HTA. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab (ICD-10 C43) – pytania do ekspertów klinicznych. Instytut Arcana, Kraków 2016 (dane nieopublikowane).
32. Bohensky M., Pasupathi K., Gorelik A., Kim H., Harrison JP., Liew D. A cost effectiveness analysis of NIWOLumab compared to ipilimumab for the treatment of BRAF wild-type advanced melanoma in Australia. *Value in Health* 2015, 18: A335-A766
33. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting – NIWOLumab www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/NIWOLumab-psd-july-2015.docx (dostęp dnia: 05.07.2016)
34. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting – NIWOLumab www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/NIWOLumab-plus-ipilimumab-psd-november-2015.docx (dostęp dnia: 05.07.2016)
35. National Institute for Health and Care Excellence – Single Technology Appraisal – NIWOLumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Committee Papers <https://www.nice.org.uk/guidance/TA384/documents/committee-papers> (dostęp dnia: 05.07.2016)
36. Scottish Medicines Consortium – NIWOLumab [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Advice/NIWOLumab Opdivo FINAL February 2016 Amended 16.02.16 for website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Advice/NIWOLumab%20Opdivo%20FINAL%20February%202016%20Amended%2016.02.16%20for%20website.pdf) (dostęp dnia: 05.07.2016)
37. Norwegian Knowledge Centre, A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/A+health+technology+assessment+of+the+new+drugs+for+inoperable+or+metastatic+malignant+melanoma+patients?vis=sammendrag> (dostęp dnia: 05.07.2016)
38. Bohensky M., Pasupathi K., Gorelik A., Kim H., Harrison JP., Liew D., A Cost-Effectiveness Analysis of NIWOLumab Compared to Ipilimumab for the Treatment of BRAF-Advanced Melanoma in Australia http://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdffiles/CE3.pdf (dostęp dnia: 05.07.2016)

39. Zarządzenie NR 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
40. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 20.09.2016 r.
41. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
42. Larkin J. et al., Combined NIWOLumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England Journal of Medicine 2015
43. A phase 3, randomized, double-blind study of NIWOLumab monotherapy or NIWOLumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subject with previously untreated unresectable or metastatic melanoma. Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067
44. Weber J. S. et al., NIWOLumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015
45. Hodi F. S. et al., Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 711-23
46. Jensen IS, Zacherle E, Blanchette CM, Zhang J, Yin W. Evaluating cost benefits of combination therapies for advanced melanoma. *Drugs in Context* 2016; 5: 212297
47. Long G. V. et al., Effect of NIWOLumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Annals of Oncology* 00: 1–7, 2016
48. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 10;27(17):2823-30.
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r poz. 129).
50. ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania II (nieoperacyjny) lub IV - analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015. Praca niepublikowana
51. Cost-Effectiveness Model of NIWOLumab + Ipilimumab in Advanced Melanoma. Preliminary results considering US Perspective. Technical Report, version 4. Final 2016. Data on file
52. Topalian S.L, Sznol M. McDermott Mc, Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving NIWOLumab *J Clin Oncol* 2014 32:1020-1030.
53. Sznol M., Callahan M.K, Kluger H. Updated Survival, Response and Safety Data in a Phase 1 Dose-Finding Study (CA209-004) of Concurrent NIWOLumab (NIWO) and Ipilimumab (IPI) in Advanced Melanoma. Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress; November 18–21, 2015; San Francisco, California, USA
54. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
55. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K NIWOLumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 369;2
56. ASCO Melanoma Key Data Training,, June 7, 2016, Prezentacja, data-on –file.
57. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
58. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne..
59. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

60. Hodi S, Chesney J., Pavlick A.C. Combined NIWolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial *Lancet Oncol* 2016
61. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. i wsp. Overall Survival with Combined NIWolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, *N Engl J Med* 2017; 377:1345-1356. [wraz z materiałami dodatkowymi - *Supplementary Appendix, Protocol*]
62. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
63. Główny Urząd Statystyczny, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w listopadzie 2017 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych – styczeń-grudzień 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2017-roku,2,73.html> [oraz archiwum danych].
64. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic 20 mg tabletki powlekane.
65. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane. Mekinist 2 mg tabletki powlekane.
66. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar 50 mg kapsułki twarde. Tafinlar 75 mg kapsułki twarde.
67. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf 240 mg tabletki powlekane.
68. Bohensky MA, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of NIWolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value in Health* 19 (2016), 1009-1015.
69. Oh A, Tran DM, McDowell LC, Keyvani D, Barcelon JA, Merino O, Wilson L. Cost-Effectiveness of NIWolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(6):653-64.
70. Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 35. 2017 by American Society of Clinical Oncology.
71. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* 2017;7:e014880.