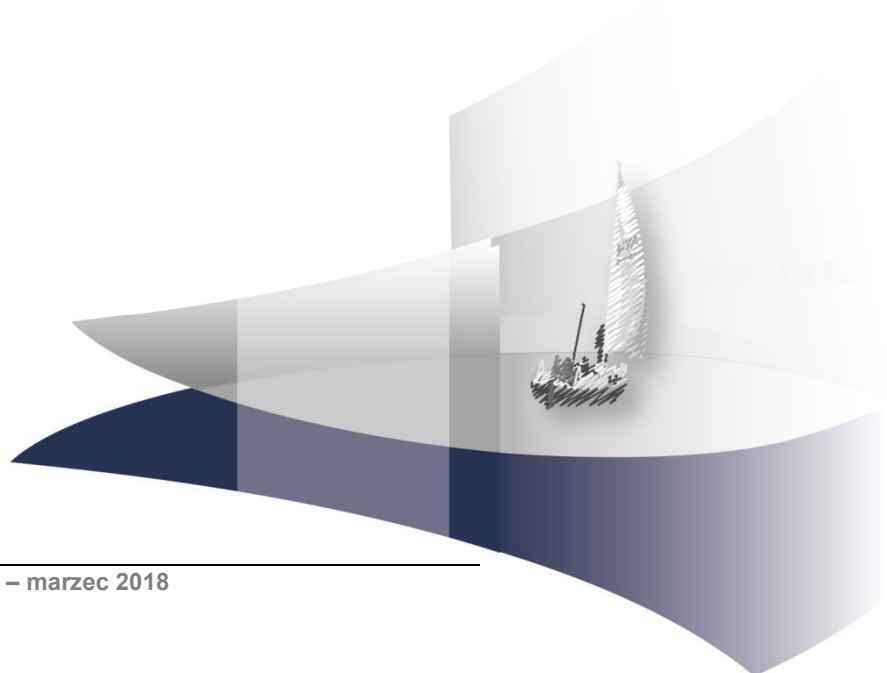


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

**NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW  
Z NAWROTOWYM LUB PRZERZUTOWYM PŁASKONABŁONKOWYM  
RAKIEM JAMY USTNEJ, GARDŁA LUB KRTANI, KTÓRY ULEGŁ  
PROGRESJI PO LUB W TRAKCIE LECZENIA OPARTEGO NA  
POCHODNYCH PLATYNY**

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Economic models for nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic, platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck* [1].

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29.09.2017

W dniu 30 marca 2018 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.**

Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel .....	12
1.2. Problem zdrowotny .....	13
1.3. Interwencja oceniania .....	14
1.4. Komparatory.....	15
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	18
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy.....	20
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Struktura modelu .....	22
2.3. Populacja docelowa .....	23
2.4. Porównywane interwencje .....	24
2.5. Perspektywa analizy .....	24
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	24
2.7. Efekty zdrowotne.....	24
2.8. Koszty.....	26
2.9. <b>[REDAKOWANE]</b> .....	
2.10. Dyskontowanie .....	27
2.11. Korekta połowy cyklu .....	27
2.12. Próg opłacalności.....	27
2.13. Analiza wrażliwości .....	28
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>30</b>
3.1. Charakterystyka populacji.....	30
3.2. Efektywność interwencji .....	31
3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami.....	31
3.2.2. Przeżycie całkowite (OS) .....	33
3.2.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	37
3.2.4. Czas do przerwania leczenia (TTD).....	41
3.2.5. Skuteczność KCP na podstawie danych wyłącznie dla docetakselu i metotreksatu .....	47
3.2.6. Podsumowanie.....	48
3.3. Zdarzenia niepożądane.....	53

3.4. Użyteczności .....	53
3.5. Dawkowanie substancji czynnych.....	55
3.6. Koszty.....	57
3.6.1. Koszty leków .....	57
3.6.2. Koszty podania leku .....	62
3.6.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego .....	63
3.6.4. Koszty monitorowania terapii .....	65
3.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	66
3.6.6. Koszty związane z kolejną linią leczenia.....	67
3.6.7. Koszty leczenia po progresji choroby.....	68
3.6.8. Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia) .....	71
<b>4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>72</b>
4.1. Założenia .....	72
4.2. Zasada działania .....	73
4.3. Opcje modelu .....	74
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>76</b>
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
<b>6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>98</b>
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	98
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
<b>7. WALIDACJA.....</b>	<b>109</b>

---

7.1. Walidacja wewnętrzna .....	109
7.2. Walidacja konwergencji.....	109
7.3. Walidacja zewnętrzna .....	110
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>111</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>114</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>116</b>
<b>11. Bibliografia .....</b>	<b>118</b>
<b>12. Spis tabel i rysunków.....</b>	<b>122</b>
<b>13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....</b>	<b>125</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>128</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	128
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	128
A.1.2. Użyteczności.....	131
A.2. Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym .....	133
A.3. Parametry modelu .....	145
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	150

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaike ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza ( <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>ECOG</b>	Skala sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance scale</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>In Venam</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KCP</b>	Klasyczna chemioterapia paliatywna uwzględniona w ramieniu referencyjnym w badaniu CheckMate 141
<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life Years</i> )

<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>NCCN</b>	Narodowa sieć onkologiczna ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NPJGK</b>	Nowotwory płaskonabłonkowe jamy ustnej, gardła lub krtani
<b>NPGS</b>	Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NVB</b>	Niwolumab ( <i>Nivolumab</i> )
<b>OS</b>	Całkowite przeżycie ( <i>Overall Survival</i> )
<b>p.c.</b>	powierzchni ciała
<b>PD</b>	Choroba po progresji ( <i>Progressive Disease</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>█</b>	█
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia ( <i>Time to treatment discontinuation</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

### ■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności. Wyniki analizy w postaci kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem porównywanych schematów zostały oszacowane przy wykorzystaniu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny modelu: *Economic models for nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic, platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck* dostosowanego do warunków polskich. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o zużyciu zasobów oraz zmodyfikowano model w celu uwzględnienia polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych interwencji, a także polskich wymogów opracowywania analiz HTA przedkładanych wraz z wnioskiem refundacyjnym.

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 25-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności). Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji z zastosowaniem modelowania typu *partitioned survival*. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia: brak progresji, progresja choroby oraz zgon.

Populację docelową dla preparatu Opdivo® stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (niwolumab, NVB) z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) wybieraną przez lekarza prowadzącego spośród monoterapii metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem zgodnie z protokołem badania CheckMate 141.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o zagregowane dane surowe pacjentów z badania CheckMate 141. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki końca życia. Cenę preparatu Opdivo® otrzymano od Zamawiającego [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością –



QALY oraz lat życia – LY) i koszty związane z zastosowaniem porównanych terapii osobno dla interwencji ocenianej i komparatora. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

## ■ Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

## ■ Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na [Redacted text]. Należy podkreślić, iż wyniki analizy ekonomicznej wskazują na istotne statystycznie różnice w przeżyciu całkowitym oraz w latach życia skorygowanych jakością na korzyść NVB – [Redacted text]. Wyniki wszystkich jednokierunkowych analiz wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej.

Pacjenci z populacji docelowej charakteryzują się bardzo złym rokowaniem. Są to pacjenci, u których uległy wyczerpaniu wszystkie dostępne dotychczas metody skutecznego leczenia umożliwiającego wydłużenie przeżycia. NVB jest nową i obiecującą opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym pacjentów

z analizowanej populacji docelowej. Należy zaznaczyć, iż obecnie pacjenci stanowiący populację docelową analizy nie mają dostępu do skutecznej terapii.

## 1. WPROWADZENIE

### 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani (NPJGK), który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

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

#### Populacja

[Redacted text block]

#### Interwencja

Niwolumab (Opdivo®) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

#### Komparatory

Klasyczna chemioterapia paliatywna (KCP) wybierana przez lekarza prowadzącego spośród następujących opcji stosowanych w monoterapii:

- metotreksat i.v. w dawce 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub
- docetaksel i.v. w dawce 40-100 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub
- cetuksymab i.v. w dawce początkowej 400 mg/m<sup>2</sup> p.c., a następnie podtrzymującej 250 mg/m<sup>2</sup> p.c.

## Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER/LY),
- cena progowa opakowania preparatu Opdivo® wyrażona jako cena zbytu netto względem uzyskanych wyników ICUR i ICER/LY.

## 1.2. Problem zdrowotny

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa obejmująca złośliwe raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego. NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi, i w zależności od umiejscowienia oraz etiologii mogą wykazywać różnice w przebiegu naturalnym oraz rokowaniu. Najczęstsze lokalizacje NPGS obejmują:

- krtani (głośnia, nadgłośnia, podgłośnia),
- jamę ustną (wargi, język, dno jamy ustnej, podniebienie twarde, błona śluzowa jamy ustnej),
- gardło środkowe (podstawa języka, migdałki i podniebienie miękkie) [3].

Rzadziej NPGS rozwijają się również w obszarach nosogardła, jam nosowych, zatok przynosowych i gruczołów ślinowych [3].

NPGS stanowią około 6% wszystkich nowotworów i odpowiadają za około 5% zgonów nowotworowych. Częstość zachorowań wzrasta z wiekiem, szczególnie u osób po 50 r.ż., a przedział wiekowy w jakim najczęściej diagnozuje się NPGS to 50–70 lat. W Polsce surowy współczynnik zapadalności w zależności od lokalizacji guza waha się między 0,3 a 5,8 na 100 tys. osób. Z kolei surowy współczynnik zgonów waha się od 0,1 do 4,0 na 100 tys., z czego wśród mężczyzn wynosi od 0,2 do 7,3, natomiast wśród kobiet od 0,04 do 0,9 na 100 tys. [3].

Aktualne dane wskazują, iż w rozwoju NPGS poza czynnikami nabytymi oraz demograficznymi istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne bądź epigenetyczne. Rozwój NPGS niejednokrotnie związany jest z obecnością mutacji w obrębie genów supresorowych, sekwencji mikrosatelitarnych. Pod względem patomorfologii wyróżniamy:

- raki płaskonabłonkowe o wysokim stopniu zróżnicowania (G1),
- raki płaskonabłonkowe o pośrednim stopniu zróżnicowania (G2),
- raki płaskonabłonkowe o niskim stopniu zróżnicowania (G3) [3].

Raki o stopniu zróżnicowania G1 i G2 to w większości przypadków rak jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła, cechujące się wolną dynamiką progresji miejscowej i niskim ryzykiem przerzutów

odległych, zaś raki G1 to zwykle nowotwory ustnej części gardła charakteryzujące się większą dynamiką wzrostu, wczesnym występowaniem przerzutów odległych oraz dużą wrażliwością na terapię [3].

Rakiem o najgorszym rokowaniu jest nowotwór dolnej części gardła. Rok po leczeniu przeżywa 60,5% osób (60,4% mężczyzn i 60,7% kobiet), pięć lat – 27,8% chorych (odpowiednio: 27,2% mężczyzn i 30,2% kobiet), a dziesięć lat – zaledwie 21,6%. Stosunkowo złym rokowaniem charakteryzuje się też rak zatok – roczne przeżycie wynosi 74,8 %, pięcioletnie – 51,4 %, a dziesięć lat po leczeniu przeżywa 42,6% pacjentów [3].

Celem leczenia jest przede wszystkim usunięcie guza, a także zachowanie odpowiedniej funkcji fizjologicznej tj. zmysły, żucie i przełykanie, oddychanie oraz mowa. Przy wyborze odpowiedniej terapii należy uwzględnić także doświadczenie ośrodka jak i oczekiwania oraz preferencje pacjenta. Leczeniem preferowanym powinno być to, które zapewnia większe prawdopodobieństwo trwałego wyleczenia. Rutynowym postępowaniem u osób we wczesnym stadium zaawansowania choroby jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Metody te można zastosować w skojarzeniu – w pierwszej linii leczy się pacjenta operacyjnie, a następnie poddaje radioterapii. U pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą wprowadza się chemioradioterapię z wykorzystaniem cisplatyny. U pacjentów niekwalifikujących się do innej formy terapii stosuje się terapię paliatywną lub objawową [3].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [3].

### 1.3. Interwencja oceniania

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC17.

**Wskazania do stosowania** preparatu Opdivo® (niwolumab) obejmują:

- leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem),
- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego) u pacjentów po przebytej chemioterapii,
- leczenie raka nerkowokomórkowego w monoterapii u pacjentów dorosłych po przebytej terapii,
- leczenie nawrotowego / opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin
- leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny [4].

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem wynosi 1 mg/kg m.c. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg m.c. podawanym dożylnie przez 90 minut. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg m.c. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [4].

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta [4].

**Status rejestracyjny:** Niwolumab (Opdivo®) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb przez Komisję Europejską dnia 19 czerwca 2015 r. We wnioskowanym wskazaniu preparat został zarejestrowany w dniu 28 kwietnia 2017 r. [5].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie preparat Opdivo® jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [6].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [3].

## 1.4. Komparatory

### Metotreksat

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AW03. Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01. [7, 8]

**Wskazania do stosowania:** Metotreksat został dopuszczony do obrotu w następujących wskazaniach:

- chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza moczowego, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości,
- ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci; ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci opanowych białaczek i chłoniaków,
- chłoniak nieziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy, chłoniak Burkitta,
- łuszczyca,
- czynne reumatoidalne zapalenie stawów, ciężkie młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,
- ciężkie łuszcycowe zapalenie stawów [9].

**Dawkowanie:** Dawkowanie zależy od jednostki chorobowej, sposobu podania oraz masy ciała lub powierzchni ciała pacjenta. Wyjątek stanowi podanie dokanałowe, gdzie maksymalna zalecana dawka

wynosi 150 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml. Szczegółowe dawkowanie w przypadku nowotworów mogą się znacznie różnić również ze względu na schemat terapii (monoterapia, leczenie wspomagające przy radioterapii, leczeniu chirurgicznym, polichemioterapii). W przypadku podania doustnego w leczeniu chorób nowotworowych pojedyncza dawka dobową nie powinna przekraczać 30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i powinna być stosowana w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Następnie zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej dwa tygodnie, aby umożliwić regenerację szpiku. Stosując wysokie dawki metotreksatu, powinno się suplementować folian wapnia w celu ochrony przed toksycznym działaniem produktu na zdrowe komórki [9].

**Status rejestracyjny:** W Polsce zarejestrowanych jest 10 preparatów zawierających metotreksat (w tym jeden w ramach centralnej procedury rejestracji), z czego dwa są zarejestrowane w rozważanym wskazaniu (Trexan®, Methotrexat-Ebewe). Trexan® został dopuszczony do obrotu w Polsce 07.06.1990 roku, z kolei Methotrexat-Ebewe 20.07.1994 roku [10, 11].

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparaty Trexan® oraz Methotrexat-Ebewe są finansowane w Polsce ze środków publicznych jako leki stosowane w chemioterapii i wydawane są bez odpłatności pacjenta [6].

## Docetaksel

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Taksoidy/taksany, leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01CD02. [12–19]

**Wskazania do stosowania:** Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w indukcyjnym leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [20, 21].

Poza tym docetaksel jest również wskazany w terapii:

- raka piersi,
- niedrobnokomórkowego raka płuca,
- raka gruczołu krokowego,
- gruczolakoraka żołądka [20, 21].

**Dawkowanie:** Docetaksel należy podawać pacjentom wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytotoksycznych oraz tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [20, 21].

Przy stosowaniu docetakselu w przypadku nowotworów głowy i szyi jako premedykację należy podać leki przeciwwymiotne oraz zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta. Wskazane jest też podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) by zmniejszyć ryzyko toksycznego działania na układ krwiotwórczy:



- chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia: Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, po czym podaje się cisplatynę w takiej samej dawce w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę przez pięć dni. Taki schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Następnie pacjent powinien otrzymać radioterapię.
- chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia: Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, po czym podaje się cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie trwającym od 30 min do 3 godzin. Następnie podaje się pacjentowi 5-fluorouracyl w postaci wlewu ciągłego w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę od pierwszej do czwartej doby. Taki schemat podaje się co 3 tygodnie, przez kolejne 3 cykle. Następnie pacjent powinien otrzymać chemioradioterapię [20, 21].

**Status rejestracyjny:** Wszystkie produkty zawierające docetaksel z aktualnym statusem rejestracyjnym są wskazane w indukcyjnym leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Docetaxel Accord (data rejestracji: 22.05.2012 r.), Docetaxel Kabi (22.05.2012 r.), Docetaxel Teva (26.01.2010 r.), Docetaxel Winthrop (20.04.2007 r.), Taxespira (28.08.2015 r.), Taxotere® (27.11.1995 r.) zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Komisję Europejską. W Polsce do obrotu zostały dopuszczone Qvidadotax oraz Docetaxel AqVida. Dopuszczony do obrotu jest również Camitotic [22].

**Status refundacyjny w Polsce:** Ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii finansowane są Camitotic, Docetaxel–Ebewe oraz Docetaxel Accord. Leki te wydawane są bez odpłatności pacjenta [6].

## Cetuksymab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC 06. [23]

**Wskazania do stosowania:** Cetuksymab został dopuszczony do obrotu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami. [23]

Cetuksymab jest również wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,

- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatinie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. [23]

**Dawkowanie:** Cetuksymab podawany jest we wlewie dożylnym raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, a kolejne dawki wynoszą 250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. [23]

W leczeniu skojarzonym (np. z pochodnymi platyny w przypadku osób z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i/lub z przerzutami) nie można podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu. [23]

**Status rejestracyjny:** Erbitux® (cetuksymab) został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck KGaA przez Komisję Europejską dnia 29 czerwca 2004 r. [24] W dniu 24 listopada 2008 r. Komisja Europejska zezwoliła na dopuszczenie do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej Erbituxu® w leczeniu pacjentów w rozważanym wskazaniu. [25]

**Status refundacyjny w Polsce:** Erbitux® jest w Polsce finansowany ze środków publicznych pacjenta w ramach programów lekowych B.4 („Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”) oraz B.52 („Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”). [59]

Szczegółowy opis interwencji alternatywnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

## 1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT [26] w pierwszej kolejności jako komparatory rozważyć należy technologie stosowane powszechnie w praktyce klinicznej i refundowane ze środków publicznych w Polsce.

Populację docelową dla niwolumabu (NVB) stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. Tak zdefiniowana grupa chorych charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem i obejmuje pacjentów, u których uległy wyczerpaniu wszystkie dostępne dotychczas metody skutecznego leczenia umożliwiające wydłużenie przeżycia. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że brak jest jednolitych standardów postępowania w tej szczególnie obciążonej grupie pacjentów. Eksperti wskazują na możliwość kontynuacji chemioterapii paliatywnej, przy czym podkreślają jednocześnie, że u chorych z gorszym ogólnym stanem zdrowia ta forma leczenia może pogorszyć jakość życia, bez wyraźnej korzyści odnośnie czasu przeżycia. Z tego powodu

dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej nie rekomendowały w sposób jednoznaczny stosowania którejkolwiek formy terapii u chorych po progresji w trakcie lub po terapii pochodnymi platyny, uzależniając dalsze postępowanie medyczne od takich czynników jak: intencja kontynuacji leczenia, ogólny stan zdrowia chorego, obecność przeciwwskazań medycznych do dalszej chemioterapii. U pacjentów w stosunkowo dobrym stanie ogólnym jako terapie o potencjalnej korzyści w leczeniu paliatywnym wymieniono monoterapie z wykorzystaniem taksanów (paklitaksel, docetaksel) lub metotreksatu lub leczenie skojarzone z wykorzystaniem paklitakselu i cetuksymabu. Mając powyższe na uwadze, w tym zwłaszcza brak ujednoczonych standardów postępowania, za komparator właściwy dla ocenianej interwencji obrano chemioterapię paliatywną, bez wyszczególnionych schematów terapeutycznych. Skuteczność i bezpieczeństwo NVB testowane było względem monochemioterapii z wykorzystaniem trzech substancji: metotreksatu, docetakselu lub cetuksymabu, a decyzja odnośnie do wyboru sposobu leczenia należała do badacza. Tym samym założenia grupy referencyjnej badania CheckMate 141 są spójne z wytycznymi praktyki klinicznej odnośnie do formy terapii oraz jej wyboru. Z tego powodu chemioterapia paliatywna stosowana w badaniu CheckMate 141 w ramach grupy referencyjnej spełnia kryteria komparatora dla ocenianej interwencji i została uwzględniona jako technologia referencyjna dla interwencji ocenianej w ramach analiz ekonomicznej.

Obecnie w leczeniu chorych z NPJGK finansowane ze środków publicznych są: metotreksat, docetaksel oraz cetuksymab. Metotreksat i docetaksel refundowane są w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, natomiast cetuksymab finansowany jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” oraz B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”. [6]

Metotreksat oraz docetaksel finansowane są w każdym stadium zaawansowania nowotworu i na każdym etapie jego leczenia, natomiast refundacja cetuksymabu ograniczona jest wyłącznie do pierwszej linii farmakoterapii u chorych z potwierdzonym stopniem zaawansowania III lub IV, z wyłączeniem pacjentów ze stopniem T1N1 lub obecnością przerzutów w odległych narządach. Zatem cetuksymab nie jest finansowany w Polsce u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy.

Ze względu na konstrukcję badania CheckMate 141, uniemożliwiającą indywidualną ocenę każdej z rozważanych terapii, poszczególne opcje terapeutyczne uwzględnione w ocenianej populacji w ramieniu terapii referencyjnej traktowane są w niniejszej analizie w sposób łączny, jako jeden wspólny komparator – chemioterapia paliatywna (KCP). Efektywność tak rozumianego komparatora w modelu określono na podstawie wyników badania CheckMate 141. W związku z obowiązującym statusem refundacyjnym poszczególnych terapii uwzględnionych w ramach chemioterapii paliatywnej koszty związane z ich zastosowaniem określono w modelu na podstawie kosztów monoterapii z zastosowaniem metotreksatu i docetakselu.

## 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej Wojciechowski 2017 [27], w której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wyniki analizy klinicznej [27] wskazują, że stosowanie NVB w porównaniu z KCP w populacji docelowej pozwala na znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego. Współczynnik HR dla porównania NVB z chemioterapią paliatywną w zakresie OS wynosi 0,71, a tym samym lek ten stanowi jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem. Ponadto wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa NVB, który w porównaniu z KCP charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem wielu zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią, w tym epizodów o stopniu nasilenia 3. lub 4.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*). Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [26] oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [28].

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Koszty oraz efekty zdrowotne (QALY, LY) dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 25-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności).

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K – dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Z uwagi na rozważane w analizie dwa opakowania NVB, cena progowa wyznaczana jest tak, aby zachować proporcje między wielkością opakowań.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować nad komparatorem (będzie zdominowana przez komparator), jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [28], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności. W niniejszej analizie rozważane jest wprowadzenie refundacji dwóch opakowań preparatu Opdivo® o zawartości 40 i 100 mg leku. Z uwagi na taki sam koszt NVB w przeliczeniu na 1 mg dla opakowań o zawartości 40 mg oraz 100 mg [REDACTED]

[REDACTED] wyniki analizy ekonomicznej niezależnie od udziałów opakowań są tożsame, przy czym cena progowa dla opakowania zawierającego 40 mg NVB została przyjęta jako proporcjonalna do ceny progowej dla opakowania zawierającego 100 mg NVB.

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach opracowanej analizy kosztów-efektywności dla ocenianych porównań i interwencji wyznaczono wartości współczynnika ICER/LY i ceny progowej opakowania preparatu Opdivo® względem tego współczynnika. Parametry te zostały zdefiniowane analogicznie do ww. współczynnika ICUR i ceny progowej względem tego współczynnika, przy czym wyniki w zakresie QALY zostały w nich zastąpione przez odpowiednie wyniki w zakresie LY.

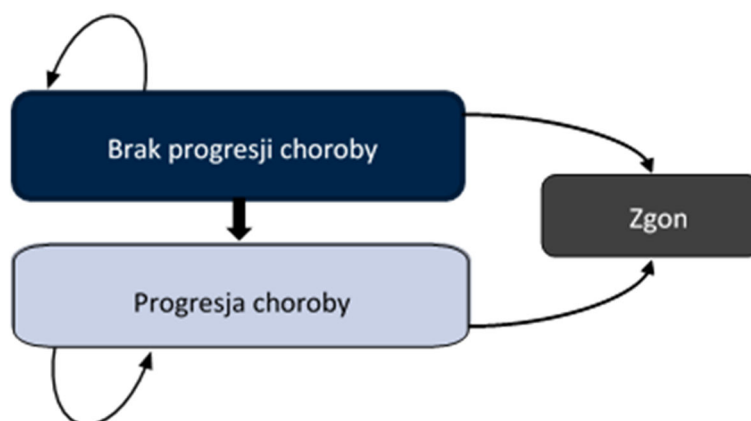
## 2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Nie ingerowano w strukturę modelu.

Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu [REDACTED] horyzontu czasowego (który został utożsamiony z horyzontem dożywoć) i 4-tygodniowej długości cyklu w modelu. Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe PFS i OS określone dla ocenianych leków. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo, w celu przeprowadzenia symulacji Monte Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA, ang. *Probability Sensitivity Analysis*), wykorzystano język VBA.

W modelu wyodrębniono 3 stany zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”. Strukturę modelu przedstawia Rysunek 1.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu – uwzględnione stany zdrowia**



Liczbę pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dla PFS oraz OS wyznaczonych na podstawie wyników badania CheckMate 141 [29]. Na podstawie krzywych dla każdego punktu rozważanego horyzontu czasowego analizy określone zostały: odsetek chorych żyjących, przed progresją (tj. odsetek pacjentów w stanie „brak progresji choroby”), odsetek pacjentów ze zgonem (tj. odsetek pacjentów w stanie „zgon”) oraz odsetek pacjentów żyjących, po progresji (tj. odsetek pacjentów w stanie „progresja choroby”). Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie. Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

### 2.3. Populacja docelowa

[Redacted content]

## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (niwolumab, preparat Opdivo®, podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie) z chemioterapią paliatywną wybieraną przez lekarza prowadzącego spośród następujących opcji stosowanych w monoterapii:

- metotreksat *i.v.* w dawce 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub
- docetaksel *i.v.* w dawce 30-40 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub
- cetuksymab *i.v.* w dawce początkowej 400 mg p.c., a następnie podtrzymującej 250 mg p.c.

Opis wymienionych interwencji (w tym sposobu ich dawkowania) przedstawiono w rozdziałach 1.3, 1.4 oraz 3.5. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie ustalono w oparciu o odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych, projekt programu lekowego (w przypadku niwolumabu) oraz dane z badania klinicznego stanowiącego źródło danych o efektywności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji.

## 2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [28], analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w [REDAKT] horyzoncie czasowym. Horyzont taki, biorąc pod uwagę średni wiek oraz czas przeżycia pacjentów z populacji docelowej, można uznać za odpowiadający dożywniemu. Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w horyzoncie dożywnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, [REDAKT] horyzontu czasowego (Scenariusz H-1). Podejście takie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [26].

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników jedyne badania klinicznego uwzględnionego w analizie klinicznej [27], tj. badania CheckMate 141 [29]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:



- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) – dane uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości,
- jakość życia mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D,
- śmiertelność w populacji ogólnej,
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 1.**  
**Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych**

Kategoria	Źródło danych
Schematy dawkowania	Badanie rejestracyjne CheckMate 141 [30], ChPL niwolumab [4], docetaksel [20, 21], metotreksat [9], proponowany program lekowy [2], Wytyczne NCCN [31], Medscape [32], wytyczne brytyjskie [33]
Efektywność	
Użyteczności stanów zdrowia	Badanie rejestracyjne CheckMate 141 [29] włączone do analizy klinicznej [27]
Zdarzenia niepożądane	
Śmiertelność w populacji ogólnej	Tablice trwania życia publikowane przez GUS [34]

W badaniu CheckMate 141 w ramieniu komparatora pacjenci otrzymywali chemioterapię paliatywną, obejmującą monoterapie docetakselem, metotreksatem lub cetuksymabem stosowane zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego. Wyniki badania raportowano dla wszystkich trzech terapii łącznie (nie przeprowadzono stratyfikacji wyników badania ze względu na otrzymywane leczenie). Jednocześnie cetuksymab nie jest refundowany w Polsce w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii paliatywnej w populacji docelowej w Polsce mogą odbiegać od tych uwzględnionych w badaniu. Niemniej jednak cetuksymab stosowało w badaniu CheckMate 141 zaledwie 15 ze 121 pacjentów uwzględnionych w ramieniu chemioterapii paliatywnej, a zatem jego wpływ na łącznie wyniki badania dla tego ramienia był najprawdopodobniej niewielki. Biorąc pod uwagę sposób randomizacji pacjentów włączonych do badania, wyodrębnienie wyników badania wyłącznie dla pacjentów, u których zastosowano monoterapię docetakselem lub metotreksatem, byłoby niepoprawne. W związku z powyższym w niniejszej analizie efektywność chemioterapii paliatywnej uwzględniono ściśle zgodnie z wynikami badania CheckMate 141 raportowanymi dla wszystkich trzech terapii łącznie (i przy zachowaniu ich udziałów w ocenianej tam populacji).

Niemniej jednak, w odpowiedzi na minimalne wymagania zgłoszone względem niniejszej analizy, analizę uzupełniono o scenariusz analizy wrażliwości, w którym skuteczność komparatora określono na podstawie danych wyłącznie dla docetakselu i metotreksatu (scenariusz E-1). Szczegóły zamieszczono w rozdziale 3.2.5.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty po progresji choroby,
- koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia).

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.  
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Obwieszczenia Ministra Zdrowia [6], dane NFZ z portalu IKAR pro [35], dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 53/2017/DGL [36], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL [37]
Koszty kwalifikacji do leczenia	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ [38]
Koszty monitorowania terapii	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ [38], Zarządzenie Nr 53/2017/DGL [36], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL [37]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Dane NFZ – statystyki JGP [39]
Koszty kolejnej linii leczenia	Badanie CheckMate 141 [30], Obwieszczenia Ministra Zdrowia [6], dane NFZ z portalu IKAR pro [35], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL [37]
Koszty po progresji choroby	Obwieszczenia Ministra Zdrowia [6], dane NFZ z portalu IKAR pro [35], portal Medycyna Praktyczna [40], Mucha 2003 [41], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL [37]
Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia)	Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ [42]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [26] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [28]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D-1).

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 4 tygodnie, a zatem jest względnie krótka w kontekście rozważanego problemu zdrowotnego. Niemniej jednak w celu dokładnego szacowania wyników analizy w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [44].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER/LY) i ceny progowe opakowania preparatu Opdivo® względem tych współczynników. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY/LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY/LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań lub, w przypadku ich braku, przyjęto na poziomie 10%):

- dla średniego wieku, średniej masy ciała oraz powierzchni ciała przyjęto rozkład normalny, zmienne te są skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetka kobiet, odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia, parametrów wyznaczających użyteczności (w tym spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych) przyjęto rozkład beta, który pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych przeżycia i czasu do przerwania leczenia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

## **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- charakterystyki początkowej populacji,
- efektywności interwencji,
- liczby zużytych opakowań leków,
- udziałów poszczególnych leków uwzględnianych w ramach chemioterapii paliatywnej,
- dawkowania docetakselu,
- kosztów monitorowania.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Z uwagi na brak dostępnych danych dla populacji polskiej, charakterystykę populacji w modelu określono na podstawie danych z badania CheckMate 141 [29], tj. jedyne badania uwzględnione w ramach analizy klinicznej, i tym samym najbardziej wiarygodnego źródła informacji odnośnie charakterystyki populacji docelowej. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry determinujące śmiertelność w populacji ogólnej (pośrednio w populacji docelowej analizy),
- średnią masę ciała i powierzchnię ciała pacjentów – parametry determinujące wielkość stosowanych dawek leków – odpowiednio niwolumabu, docetakselu i metotreksatu.

W modelu możliwe jest wprowadzenie danych odnośnie do masy ciała i powierzchni ciała oddzielnie dla kobiet i mężczyzn, jednak ze względu na sposób raportowania wspomnianych danych w badaniu CheckMate 141, tj. łącznie dla kobiet i mężczyzn, zaimplementowane w analizie dane są jednakowe dla obu płci, i odzwierciedlają średnią wartość wspomnianych parametrów wśród wszystkich pacjentów z badania, bez względu na płeć.

Średnią powierzchnię ciała (parametr nie raportowany bezpośrednio w badaniu CheckMate 141) wyznaczono na podstawie danych z badania CheckMate 141 (masy ciała oraz wzrostu pacjentów) przy użyciu wzoru Du Bois [29]:

$$\text{Powierzchnia ciała} = \text{masa ciała}^{0,425} \cdot \text{wzrost}^{0,725} \cdot 0,007184.$$

Charakterystykę pacjentów uwzględnioną w modelu przedstawiano poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	████	CheckMate 141 CSR [29]
Odsetek kobiet	████	
Masa ciała ogółem	████	
Wzrost ogółem	████	
Powierzchnia ciała ogółem	████	Obliczenia własne (na podstawie danych z badania CheckMate 141 CSR [29] przy użyciu wzoru Du Bois).

Ponieważ masa i powierzchnia ciała pacjentów wpływają na koszty terapii porównanymi interwencjami, zmianę wielkości tych parametrów przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na brak alternatywnych źródeł danych rozważono zmianę parametrów o +/-20% (scenariusze M-1, M-2, PC-1, PC-2).

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie wrażliwości**

Parametr	Wariant analizy	Założenia	Wartość parametru
Masa ciała	M-1	Wartość niższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████
	M-2	Wartość wyższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████
Powierzchnia ciała	PC-1	Wartość niższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████
	PC-2	Wartość wyższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████

## 3.2. Efektywność interwencji

### 3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

Skuteczność NVB oraz chemioterapii paliatywnej w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz śmiertelności (OS) została wyznaczona na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 141 [29]. Dostępne dane dla OS i PFS z badania obejmują okres poniżej 2 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy ██████. W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniu. Wyniki parametryzacji pozwalają na określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji / całkowitego prawdopodobieństwa przeżycia w dowolnym momencie czasowym – w szczególności umożliwiają ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania CheckMate 141.

Proces dopasowywania krzywych PFS i OS (oraz krzywej TTD określającej czas do przerwania leczenia – dane uwzględnione w analizie wrażliwości, patrz rozdział 3.2.4) przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. Poniżej przedstawiono poszczególne kroki wykorzystane przy parametryzacji krzywych PFS, OS oraz TTD uwzględnionych w modelu:

- W celu dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych rzeczywistych PFS / OS / TTD z badania klinicznego CheckMate 141 autorzy oryginalnego modelu w pierwszej kolejności zbadali założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu poprzez ocenę logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu szans oraz standaryzowanej normalnej krzywej przeżycia dla ramienia NVB i KCP w celu określenia, czy wykresy funkcji są równoległe względem siebie.
- Jeśli założenie o proporcjonalności hazardu było spełnione, przetestowano szereg rozkładów parametrycznych (Tabela 5).
- Wykorzystując kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium Schwarza (BIC), określono stopień dopasowania krzywych do danych wyjściowych.
- Ostateczny wybór dopasowanych krzywych PFS / OS / TTD oparto na zgodności dopasowania względem krzywych Kaplana-Meiera z badania klinicznego CheckMate 141.
- Jeśli założenie o proporcjonalności hazardu nie było spełnione, testowano zarówno dwa niezależne modele (niezależne parametryczne krzywe przeżycia dopasowano osobno do danych dla ramienia

NVB oraz KCP) oraz model skorygowany o parametr kształtu i skali (pojedynczą parametryczną krzywą przeżycia dopasowano do danych dla ramienia NVB oraz KCP z zastosowaniem współczynnika korygującego w celu uwzględnienia wpływu zastosowanego leczenia na skalę i kształt krzywej przeżycia). Następnie, tak samo jak w przypadku spełnienia założenia o proporcjonalności hazardu, sprawdzono stopień dopasowania krzywych parametrycznych względem krzywych Kaplana-Meiera z badania klinicznego CheckMate 141. Ostatecznie, zgodnie z zaleceniami ekspertów NICE [45], wyboru krzywych parametrycznych dokonywano tak, by ten sam typ rozkładu uwzględniony został zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora.

Poniżej przedstawiono uwzględnione w opisanym wyżej procesie dopasowywania rozkłady parametryczne (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS / OS / TTD

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Wykładniczy	$s(t) = \exp(-\lambda x)$	Stała funkcja hazardu; model proporcjonalnego hazardu.
Weibulla	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^a\right)$	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać, jak i spadać w czasie; proporcjonalny hazard (lub model z przeskalowanym czasem życia).
Gompertza	$s(t) = \exp\left(-\frac{b}{a}(\exp(ax) - 1)\right)$	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać, jak i spadać w czasie; model proporcjonalnego hazardu.
Log-normalny	$s(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(x) - \mu}{\sigma}\right)$	Funkcja hazardu początkowo rośnie, osiągając maksimum, spadek w końcowym okresie.
Log-logistyczny	$s(t) = 1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{a}\right)^{-\beta}}$	Funkcja hazardu może nie być monotoniczna względem czasu; model z przeskalowanym czasem życia. W dopasowaniu funkcji przeżycia rozkładem log-logistycznym często występują długie ogony.
Uogólniony gamma	$f(x) =  Q (Q^{-2})^{Q-2} \frac{1}{\sigma x \Gamma(Q-2)} \exp(Q^{-2}(Qw - e^{Qw}))$ , $x = \exp(\mu + \sigma w)$	Elastyczny 3-parametrowy rozkład, który można uogólnić do rozkładu wykładniczego, Weibulla oraz log-normalnego.



Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Model sklepany proporcjonalnych szans	$\ln H(x) = s(x, \gamma) + \beta$ $S(x, \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 V_1(x) + \dots + \gamma_{m+1} V_m(x)$ $V(x) = (x - k_j)_+^3 - \lambda_j (x - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_j) (x - k_{max})_+^3$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ $(x - a)_+ = \max(0, x - a)$	
Model sklepany proporcjonalnych hazardów	$\ln O(x) = s(x, \gamma) + \beta$ $S(x, \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 V_1(x) + \dots + \gamma_{m+1} V_m(x)$ $V(x) = (x - k_j)_+^3 - \lambda_j (x - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_j) (x - k_{max})_+^3$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ $(x - a)_+ = \max(0, x - a)$	Modele z maksymalnie 2 węzłami dopasowane do danych z badania. W przypadku podstawowego wariantu analizy, węzły rozłożone zostały równomiernie na przestrzeni całego horyzontu czasowego, zgodnie z domyślnymi ustawieniami pakietu <i>flexsurv</i> (pakiet środowiska R).
Model sklepany z funkcją wiążącą probit	$-\Phi^{-1}[S(x)] = s(x, \gamma) + \beta$ $S(x, \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 V_1(x) + \dots + \gamma_{m+1} V_m(x)$ $V(x) = (x - k_j)_+^3 - \lambda_j (x - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_j) (x - k_{max})_+^3$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ $(x - a)_+ = \max(0, x - a)$	

### 3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

#### Założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu

Wizualna ocena krzywych OS z badania CheckMate 141 zaprezentowanych na wykresach poniżej (██████████) dowodzi niespełnienia założeń proporcjonalnego hazardu. Na podstawie analizy wykresów można stwierdzić, że przez pierwszych 12-16 tygodni OS dla grupy leczonej NVB jest niższy od OS dla KCP. Po tym czasie następuje przecięcie się krzywych OS i następnie OS dla NVB jest wyższy od OS dla KCP. Dodatkowo wynik testu korelacji Grambscha i Therneaua wyznaczony dla analizowanych krzywych OS również odrzuca założenie o proporcjonalności hazardu (p-value < 0,01).



W związku z niespełnieniem założeń dotyczących proporcjonalnego hazardu dla krzywych OS rozważono dwa sposoby parametryzowania krzywych opisane w kolejnych podrozdziałach.

***Jeden, wspólny model skorygowany o parametry skali i kształtu***

W pierwszej kolejności rozważono dopasowanie do krzywych OS z badania CheckMate 141 jednego rozkładu z zastosowaniem współczynnika korygującego w celu uwzględnienia wpływu zastosowanego leczenia na skalę i kształt krzywej przeżycia. Wyniki przeprowadzonego dopasowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). Najlepsze dopasowanie do krzywych OS uzyskano przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie jakości dopasowania krzywych OS dla jednego modelu skorygowanego o parametry kształtu i skali**

Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - bayesowskie kryterium informacyjne

Wykres poniżej ([REDACTED]) prezentuje dopasowane krzywe parametryczne przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego zestawione z krzywymi Kaplana-Meiera z badania klinicznego.



Dopasowanie jednego wspólnego modelu do krzywych OS jest stosunkowo wysokie ([REDACTED]). Niemniej jednak w kolejnym kroku przeanalizowano możliwość dopasowania dwóch niezależnych modeli osobno do danych dla NVB i KCP.

### ***Dwa niezależne modele***

Wyniki analizy krzywych OS dla NVB oraz KCP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7). Pomimo, iż najlepsze dopasowanie (na podstawie współczynników AIC i BIC) otrzymano dla modelu szans sklejonego z 2 węzłami oraz log-logistycznego, odpowiednio dla NVB i KCP, zgodnie z założeniami

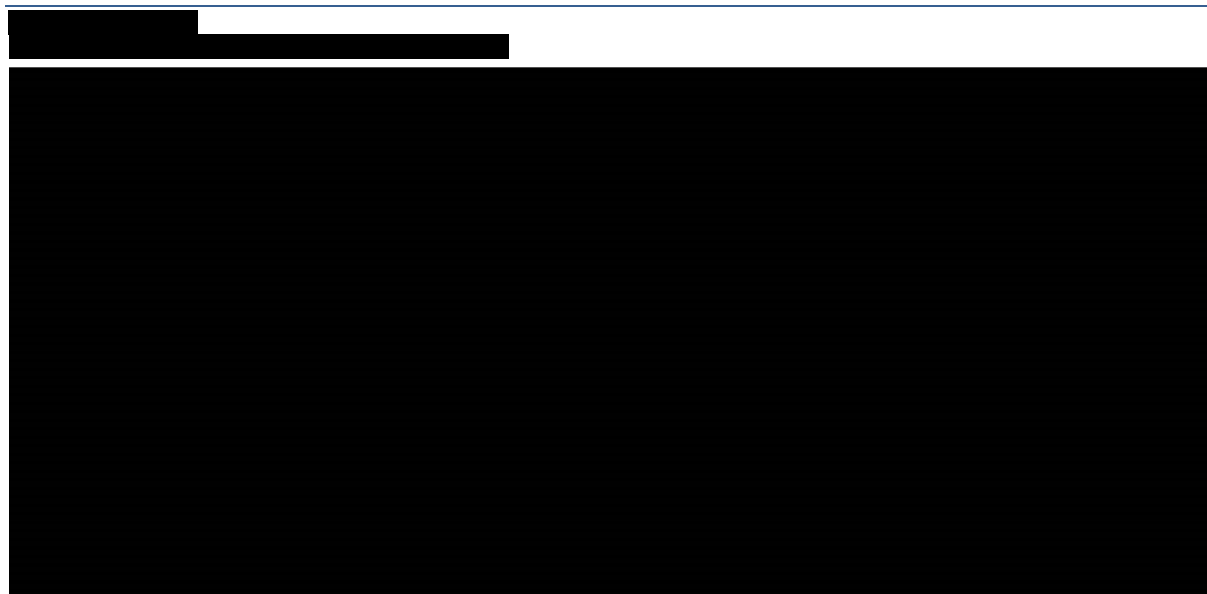
autorów oryginalnego modelu wynikającymi z zaleceń ekspertów NICE do analizy przyjęto parametryzację krzywych przy zastosowaniu tego samego rozkładu (log-normalnego) zarówno dla interwencji, jak i komparatora. W obu przypadkach (ramię niwolumabu i komparatora) jest to drugi najlepiej dopasowany spośród rozważanych rozkładów.

**Tabela 7.**  
Podsumowanie jakości dopasowania krzywych OS dla dwóch niezależnych modeli

NVB			KCP		
Rozkład	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - bayesowskie kryterium informacyjne

Na poniższym wykresie ([REDACTED]) przedstawiono krzywe dopasowane przy wykorzystaniu rozkładu log-normalnego do danych OS dla NVB i KCP z badania CheckMate 141.



W tabeli poniżej (Tabela 8) przedstawiono wartości współczynników dopasowanych krzywych OS wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy.

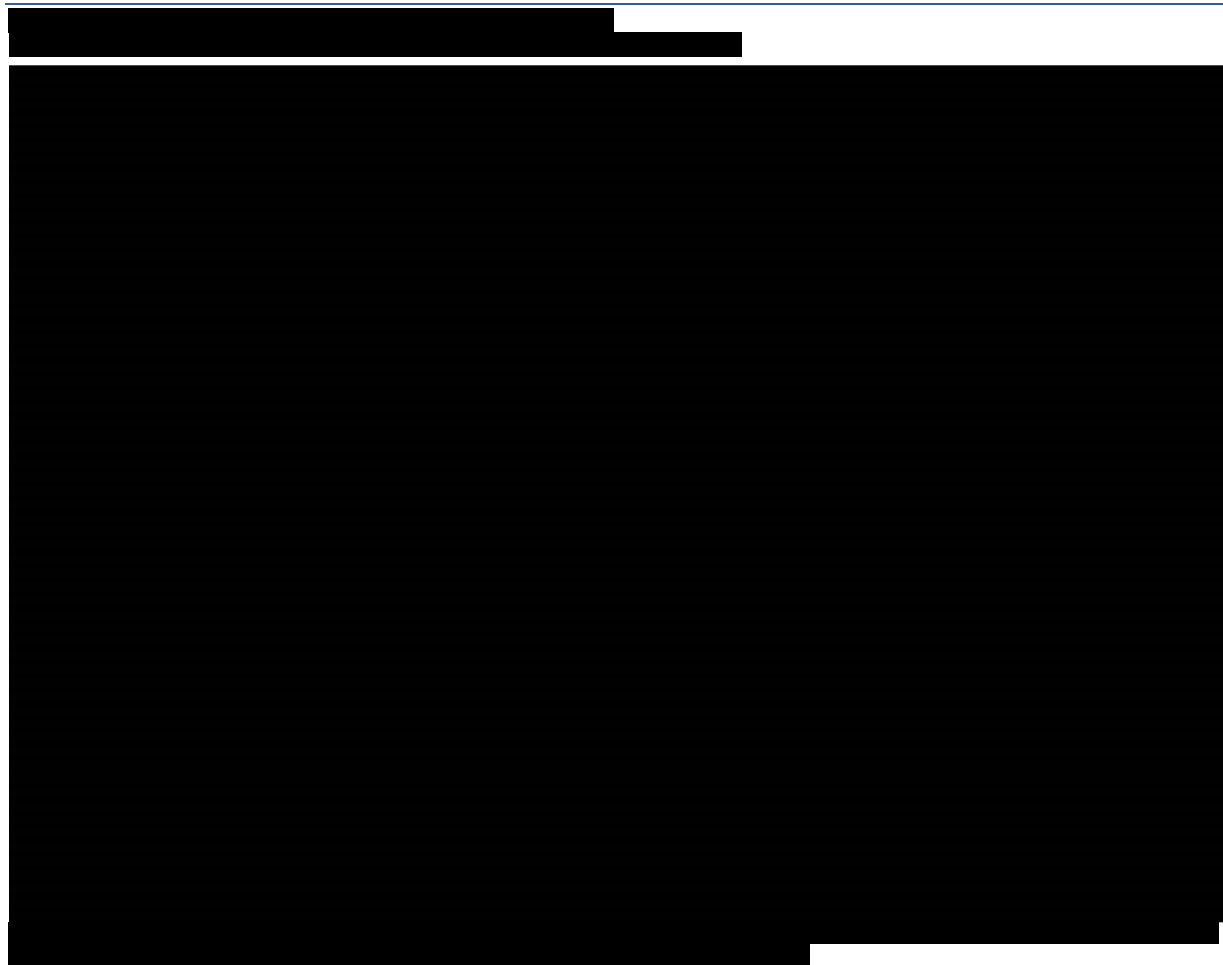
**Tabela 8.**  
**Oszacowania parametrów rozkładu log-normalnego dopasowanych krzywych OS dla NVB i KCP**

Współczynnik	Wartość parametru	95% CI-	95% CI+	Błąd standardowy
<b>NVB</b>				
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
<b>KCP</b>				
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████

### 3.2.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

#### **Założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu**

Wizualna ocena krzywych PFS z badania CheckMate 141 pozwala wnioskować, że nie spełniają one założeń proporcjonalnego hazardu. Analizowane krzywe PFS charakteryzują się dużym spadkiem wartości w ciągu pierwszych 8 tygodni badania oraz przecinają się w okolicy 4. miesiąca, co - zgodnie z graficzną metodą weryfikacji spełnienia założenia proporcjonalności hazardu - wskazuje na nie spełnienie tego założenia. Gwałtowny spadek przeżycia wolnego od progresji może być wynikiem konstrukcji badania CheckMate 141, w którym pierwszą ocenę progresji przeprowadzono po 8 tygodniach od randomizacji. Dodatkowo wynik testu Grambscha i Therneaua również odrzuca założenie o proporcjonalności hazardu analizowanych krzywych PFS (p-value < 0,03).



W związku z brakiem spełnienia założeń dotyczących proporcjonalnego hazardu dla krzywych PFS rozważono dwa sposoby parametryzowania krzywej PFS opisane w kolejnych podrozdziałach.

***Jeden, wspólny model skorygowany o parametry skali i kształtu***

W pierwszej kolejności rozważono dopasowanie do krzywych PFS z badania CheckMate 141 jednego rozkładu z zastosowaniem współczynnika korygującego w celu uwzględnienia wpływu zastosowanego leczenia na skalę i kształt krzywej przeżycia. Wyniki przeprowadzonego dopasowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9). Najlepsze dopasowanie krzywej PFS uzyskano przy uwzględnieniu rozkładu sklejanego z 2 węzłami wewnętrznymi (*2-knots spline model*).

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS dla jednego modelu skorygowanego o parametry kształtu i skali**

Rozkład	AIC	BIC

Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - bayesowskie kryterium informacyjne

Na poniższym wykresie ([REDACTED]) przedstawiono dopasowanie krzywe parametryczne przy pomocy modelu sklejanego z 2 węzłami wewnętrznymi – szanse - gamma 2 oraz krzywe Kaplana-Meiera z badania klinicznego. Jak widać na poniższym wykresie, jeden skorygowany model nie zapewnia odpowiedniego dopasowania do krzywych z badania. W związku z tym przeprowadzono analizę w oparciu o dwa niezależne modele oparte osobno na danych dla NVB oraz KCP.



### Dwa niezależne modele

Wyniki dopasowania krzywych PFS dla NVB oraz KCP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS dla dwóch niezależnych modeli**

NVB			KCP		
Rozkład	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

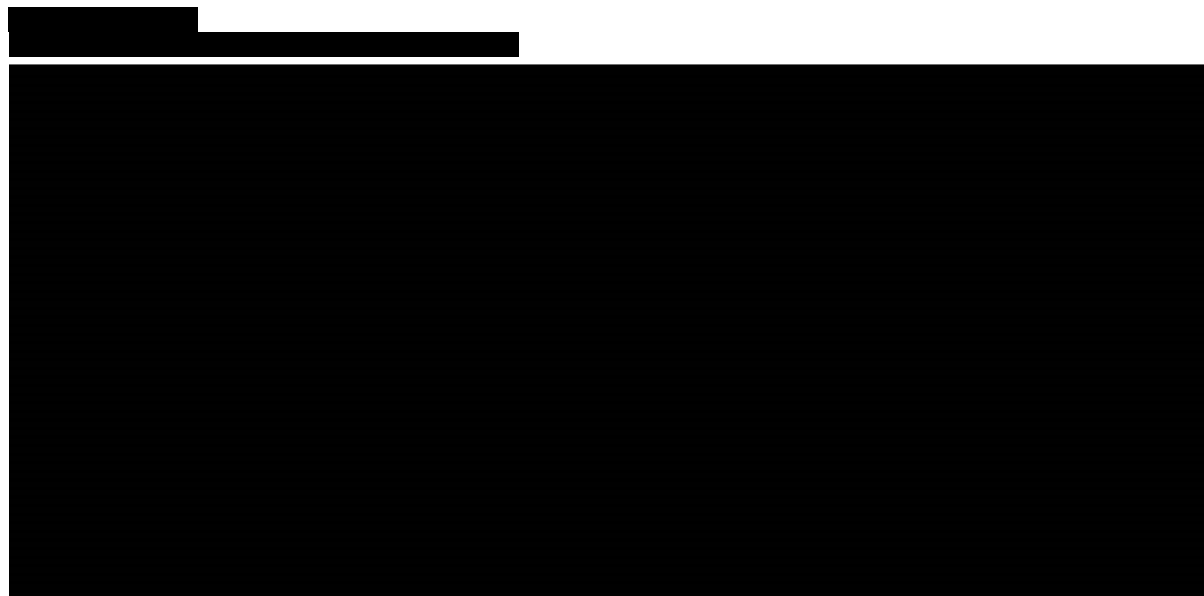
AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - bayesowskie kryterium informacyjne

Najlepsze dopasowanie krzywych PFS, umożliwiające jednocześnie uniknięcie przecięcia się krzywych PFS i OS, gwarantowała ekstrapolacja z wykorzystaniem rozkładu sklejanego proporcjonalnych szans z jednym węzłem wewnętrznym (*1-spline normal model*). Biorąc pod uwagę fakt, że 85% pacjentów leczonych w ramieniu NVB osiągnęło rozważany punkt końcowy w okresie obserwacji w badaniu, można stwierdzić, że krzywe PFS z badania CheckMate 141 były stosunkowo dojrzałe w momencie zakończenia zbierania danych w listopadzie 2016. Celem parametryzacji krzywej PFS jest więc określenie czasu, w którym zdarzenia mogą wystąpić w grupie pozostałych 15% pacjentów w badaniu. W przypadku wyboru modelu sklejanego proporcjonalnych szans z jednym węzłem wewnętrznym średnie PFS dla czasu trwania obserwacji w badaniu CheckMate 141 wynosiłoby 4,8 miesiąca, zaś dla całego 25-letniego horyzontu czasowego – 6,4 miesiąca. Oznacza to, że około 15% badanej kohorty generowałoby dodatkowe 1,6 miesiąca (25%) PFS. Ponieważ wyniki takie mogą być niewłaściwe pod względem klinicznym, jako że stosunkowo niewielki odsetek kohorty w znacznym stopniu wpływa na oszacowaną wartość średnią PFS w horyzoncie 25-letnim, rozkład sklejanego proporcjonalnych szans z jednym węzłem wewnętrznym został wykluczony z analizy. Kolejną najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną dla PFS, zakładając uniknięcie jej przecięcia z krzywą OS, była uogólniona krzywa gamma. W tym przypadku średnie PFS dla czasu trwania badania CheckMate 141 wynosi 4,6 miesiąca, a dla całego horyzontu czasowego 5,6 miesiąca – 15% kohorty generuje dodatkowy miesiąc (18%) PFS. Analogicznie jak w przypadku dopasowania krzywej OS, zgodnie z założeniami autorów



oryginalnego modelu przyjęto parametryzacje krzywych PFS dla NVB i KCP otrzymane przy zastosowaniu tego samego rozkładu (uogólnionego gamma).

Na wykresie poniżej (██████████) przedstawiono krzywe dopasowane przy wykorzystaniu rozkładu uogólnionego gamma do danych PFS dla NVB i KCP z badania CheckMate 141.



W poniższej tabeli (Tabela 11) przedstawiono wartości współczynników dopasowanych krzywych PFS wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 11.  
Oszacowania parametrów rozkładu uogólnionego gamma dopasowanych krzywych PFS dla NVB i KCP

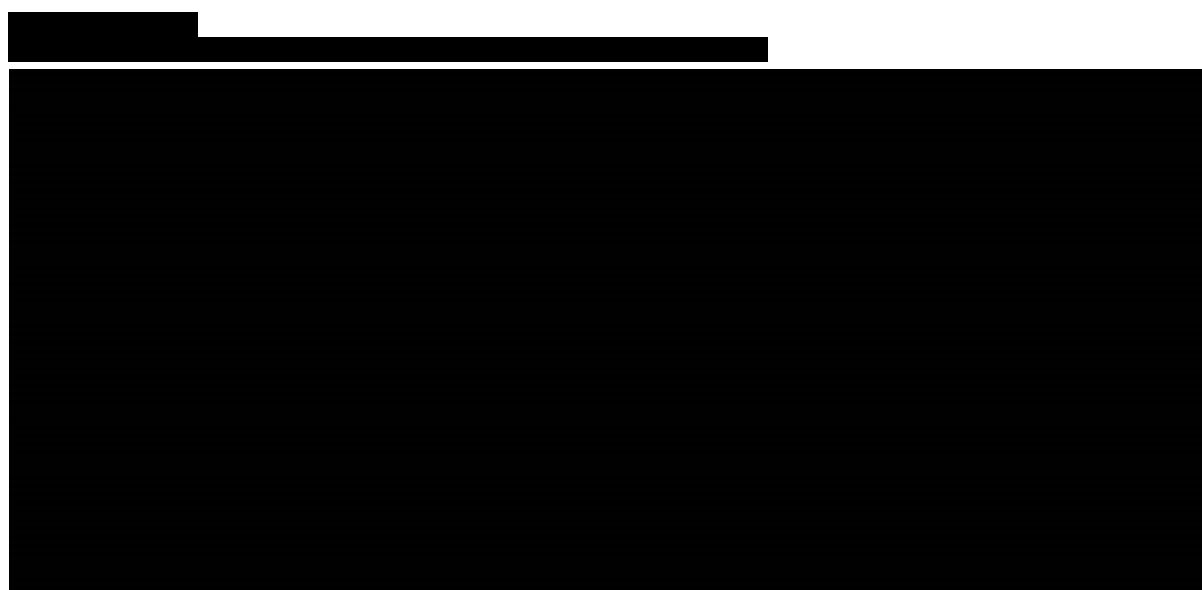
Współczynnik	Wartość parametru	95% CI-	95% CI+	Błąd standardowy
<b>NVB</b>				
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
█	████	████	████	████
<b>KCP</b>				
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
█	████	████	████	████

### 3.2.4. Czas do przerwania leczenia (TTD)

Dane dotyczące PFS wykorzystywane są standardowo w modelach ekonomicznych jako wyznacznik czasu trwania terapii. Niemniej jednak w rzeczywistości czas wolny od progresji i czas trwania terapii

mogą się różnić. Jest tak w przypadku, gdy pacjenci przerywają leczenie bez wystąpienia progresji choroby np. z powodu wystąpienia toksyczności leku – w takiej sytuacji, wykorzystując dane dotyczące PFS do modelowania czasu trwania terapii, ten ostatni parametr jest przeszacowywany. Sytuacja odwrotna, tzn. niedoszacowanie czasu trwania terapii w przypadku modelowania jej z wykorzystaniem krzywej PFS, może mieć miejsce w przypadku modelu wykorzystanego w niniejszej analizie - zgodnie z protokołem badania CheckMate 141 pacjenci mogli kontynuować leczenie NVB po wystąpieniu progresji, po konsultacji z lekarzem.

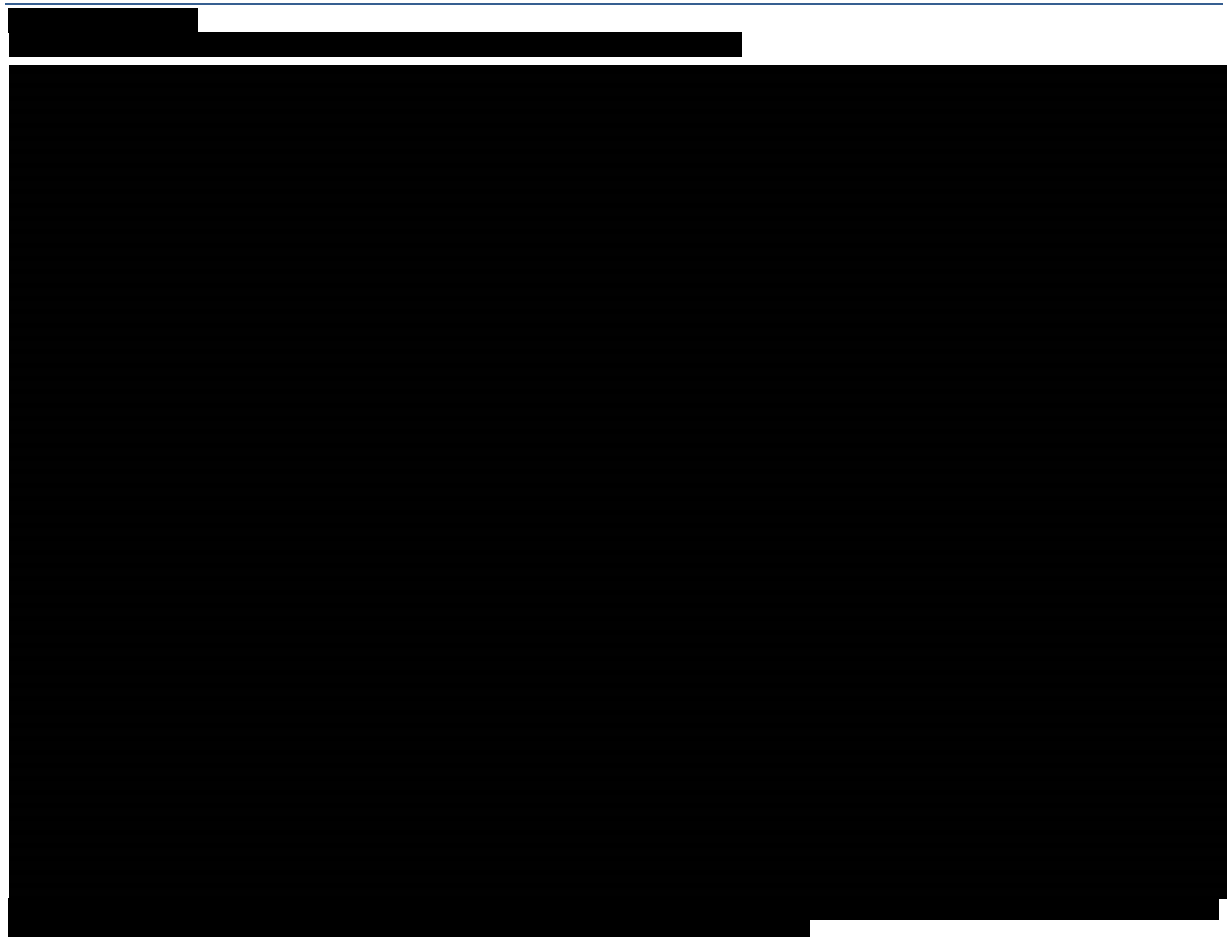
Krzywa Kaplana-Meiera dla TTD z badania CheckMate 141 w przypadku NVB jest nieznacznie powyżej krzywej PFS (Rysunek 8). Przeciwnie w przypadku KCP - krzywa TTD jest nieznacznie poniżej krzywej PFS.



W związku z powyższym oprócz danych dotyczących PFS, analizie poddano również dane z badania CheckMate 141 dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTD). Wyniki analizy (analogicznej jak w przypadku OS i PFS) przedstawiono w dalszej części rozdziału.

#### ***Założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu***

Na podstawie poniższych wykresów, analogicznie jak w przypadku PFS, stwierdzono, że założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu dla krzywych TTD z badania CheckMate 141 nie zostały spełnione: początkowo krzywe nakładają się na siebie, a następnie po około 2 miesiącach ulegają rozdzieleniu. Dodatkowo wynik testu korelacji Grambscha i Therneaua wyznaczonych dla analizowanych krzywych TTD również odrzuca założenie o proporcjonalności hazardu ( $p\text{-value} < 0,04$ ).



W związku z niespełnieniem założeń dotyczących proporcjonalnego hazardu dla krzywych TTD rozważono dwa sposoby parametryzowania krzywej TTD opisane w kolejnych podrozdziałach.

**Jeden, wspólny model skorygowany o parametry skali i kształtu**

W pierwszej kolejności rozważono dopasowanie do krzywych TTD z badania CheckMate 141 jednego rozkładu z zastosowaniem współczynnika korygującego w celu uwzględnienia wpływu zastosowanego leczenia na skalę i kształt krzywej dopasowanej. Wyniki przeprowadzonego dopasowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). Najlepsze dopasowanie do krzywej TTD z badania uzyskano przy uwzględnieniu rozkładu sklejanych proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami wewnętrznymi (*2-knots spline model*).

Tabela 12.  
Podsumowanie jakości dopasowania krzywych TTD dla jednego modelu skorygowanego o parametry kształtu i skali

Rozkład	AIC	BIC

Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AIC: kryterium informacyjne Akaike, BIC: bayesowskie kryterium informacyjne

Dopasowanie jednego wspólnego modelu do krzywych TTD daje stosunkowo wysokie dopasowanie, jednak aby zachować spójność z ekstrapolacją krzywych przeprowadzoną dla PFS, w kolejnym kroku wykonano dopasowanie za pomocą dwóch niezależnych modeli w celu poprawy jakości przeprowadzonego dopasowania.



### ***Dwa niezależne modele***

Wyniki dopasowania krzywych TTD dla NVB oraz KCP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13). Najlepsze dopasowanie (na podstawie współczynników AIC i BIC) otrzymano dla modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami wewnętrznymi oraz model sklepany proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami wewnętrznymi odpowiednio dla NVB i KCP. Zgodnie z założeniami autorów oryginalnego

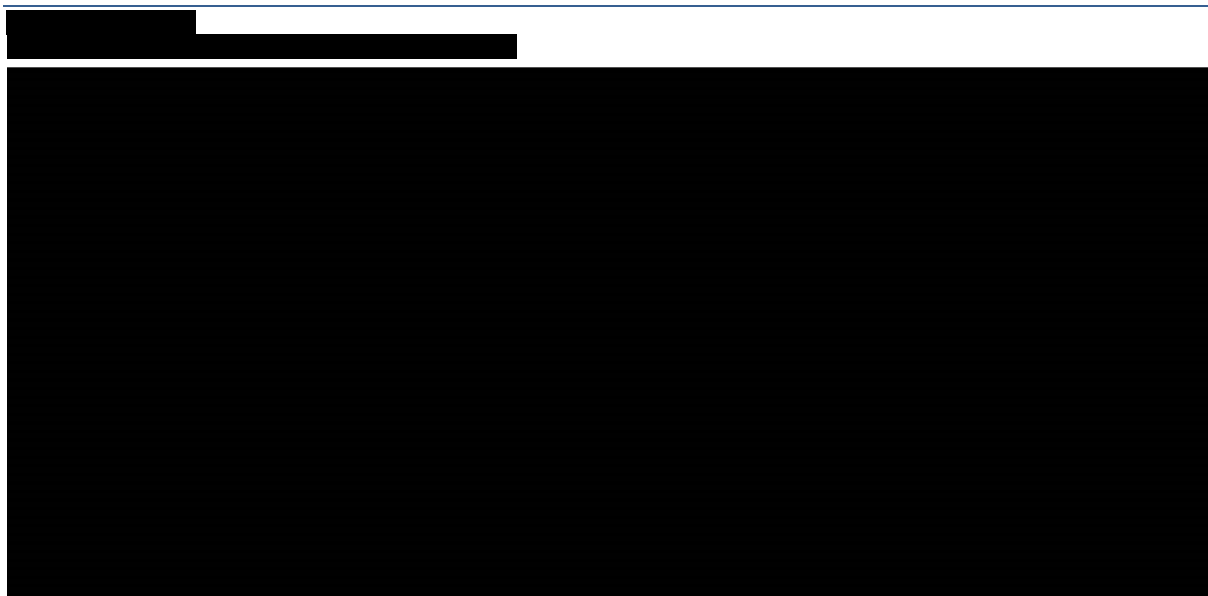
modelu, wynikającymi z zaleceń ekspertów NICE oraz z uwagi na dobre dopasowanie statystyczne, przy którym krzywa OS jest powyżej krzywej TTD, do analizy przyjęto parametryzację krzywych przy zastosowaniu tego samego rozkładu (modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami wewnętrznymi) zarówno dla interwencji, jak i komparatora.

**Tabela 13.**  
**Podsumowanie jakości dopasowania krzywych TTD dla dwóch niezależnych modeli**

NVB			KCP		
Rozkład	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - bayesowskie kryterium informacyjne

Na wykresie poniżej przedstawiono uzyskane dopasowanie przy wykorzystaniu modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami wewnętrznymi do danych TTD dla NVB i KCP z badania CheckMate 141 ([REDACTED]).



W poniższych tabelach (Tabela 14, Tabela 15) przedstawiono wartości współczynników dopasowanych krzywych TTD wykorzystane w ramach analizy wrażliwości (szczegóły w rozdziale 3.2.5).

**Tabela 14.**  
Oszacowania parametrów modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów dopasowanego do krzywej TTD dla NVB

Współczynnik	Wartość parametru	95% CI-	95% CI+	Błąd standardowy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Położenie węzłów (logarytmiczna skala czasu)</b>				
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		

**Tabela 15.**  
Oszacowania parametrów modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów dopasowanego do krzywej TTD dla KCP

Współczynnik	Wartość parametru	95% CI-	95% CI+	Błąd standardowy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Współczynnik	Wartość parametru	95% CI-	95% CI+	Błąd standardowy

### 3.2.5. Skuteczność KCP na podstawie danych wyłącznie dla docetakselu i metotreksatu

W odpowiedzi na minimalne wymagania zgłoszone względem złożonych analiz, skuteczność KCP określono dodatkowo na podstawie danych dla docetakselu i metotreksatu, bez uwzględnienia danych dla cetuksymabu. Opcję tę rozważono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E-1).

Proces dopasowywania krzywych PFS i OS osobno dla wymienionych interwencji przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. W pierwszej kolejności zbadano założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu, które okazały się nie być spełnione. W związku z tym dla krzywych OS i PFS dopasowano rozkłady parametryczne i obliczono wartości kryteriów AIC oraz BIC. Uzyskane wartości zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 16, Tabela 17).

Na potrzeby analizy wybrano krzywe o najniższych wartościach kryteriów informacyjnych. Dla docetakselu dla krzywej PFS wybrano rozkład log-logistyczny, zaś dla krzywej OS rozkład log-normalny. W przypadku metotreksatu przyjęto parametryzację krzywych PFS i OS przy zastosowaniu tego samego rozkładu – gamma.

Tabela 16.  
Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS i OS dla docetakselu

Rozkład	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC

Rozkład	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17.  
Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS i OS dla metotreksatu

Rozkład	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.6. Podsumowanie

W rozdziałach 3.2.2 – 3.2.4 opisano proces parametryzacji krzywych OS, PFS i TTD dla NVB oraz KCP.

Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego programu lekowego – wystąpienie progresji jako główne kryterium wyłączenia z programu (i przerwania leczenia NVB) – w analizie podstawowej czas trwania terapii modelowany jest w oparciu o krzywą PFS. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono modelowanie czasu trwania terapii w oparciu o krzywe TTD (scenariusz TTD-1).

Rozkłady parametryczne wykorzystane w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.  
Parametryczne krzywe przeżycia – rozkłady uwzględnione w analizie

Krzywa parametryczna	NVB	KCP
OS, dwa niezależne modele	Log-normalny	Log-normalny
PFS, dwa niezależne modele	Uogólniony gamma	Uogólniony gamma



Krzywa parametryczna	NVB	KCP
TTD, dwa niezależne modele <sup>a</sup>	Sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard	Sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard

a) krzywe TTD uwzględnione w ramach analizy wrażliwości do modelowania czasu trwania leczenia

W poniższej tabeli (Tabela 19) zestawiono wyniki w zakresie median przeżycia oraz odsetków pacjentów w kolejnych punktach czasowych uzyskiwane dla uwzględnionych w analizie krzywych parametrycznych OS, PFS i TTD z danymi uzyskanymi w badaniu CheckMate 141.

**Tabela 19.**  
Zestawienie wyników uzyskiwanych dla parametrycznych krzywych przeżycia z wynikami z badania CheckMate 141

Parametr	NVB		KCP	
	CheckMate 141	Model	CheckMate 141	Model
<b>Przeżycie całkowite(OS)</b>				
Ekstrapolacja OS	-	Log-normalny	-	Log-normalny
Mediana OS (miesiące)	■	■	■	■
OS, 6. m-c (%)	■	■	■	■
OS, 12. m-c (%)	■	■	■	■
OS, 18. m-c (%)	■	■	■	■
OS, 24. m-c (%)	■	■	■	■
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>				
Ekstrapolacja PFS	-	Uogólniony gamma	-	Uogólniony gamma
Mediana PFS (miesiące)	■	■	■	■
PFS, 6. m-c (%)	■	■	■	■
PFS, 9. m-c (%)	■	■	■	■
PFS, 12. m-c (%)	■	■	■	■
PFS, 18. m-c (%)	■	■	■	■
<b>Czas do przerwania leczenia (TTD)</b>				
Ekstrapolacja TTD	-	Sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard	-	Sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard
Mediana TTD (miesiące)	■	■	■	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne krzywe parametryczne OS i PFS. Podobnie jak w raporcie przedłożonym do NICE [46], rozważono wariant pesymistyczny (krótsze przeżycie) i optymistyczny (dłuższe przeżycie) dla obu krzywych, przy zachowaniu spójności w zakresie typu krzywych parametrycznych uwzględnianych dla porównywanych interwencji. W ramach analizy wrażliwości rozważono również opcję, w której skuteczność KCP określono na podstawie danych dla

docetakselu i metotreksatu, bez uwzględnienia danych dla cetuksymabu. Przyjęte w analizie wrażliwości założenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Parametryczne krzywe przeżycia – rozkłady uwzględnione w analizie wrażliwości

Krzywa parametryczna	Scenariusz analizy wrażliwości	NVB	KCP
OS, dwa niezależne modele	OS-1 (optymistyczny)	Sklejany z 1 węzłem wewnętrznymi - szanse	Sklejany z 1 węzłem wewnętrznymi - szanse
	OS-2 (pesymistyczny)	Weibulla	Weibulla
	E-1	Log-normalny	Docetaksel – r. log-normalny Metotreksat – r. gamma
PFS, dwa niezależne modele	PFS-1 (optymistyczny)	Sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - szanse	Sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - szanse
	PFS-2 (pesymistyczny)	Gamma	Gamma
	E-1	Uogólniony gamma	Docetaksel – r. log-logistyczny Metotreksat – r. gamma

Szczegółowe informacje odnośnie parametrów krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym. Poniżej przedstawiono wykresy dla poszczególnych krzywych (██████████ – ██████████).

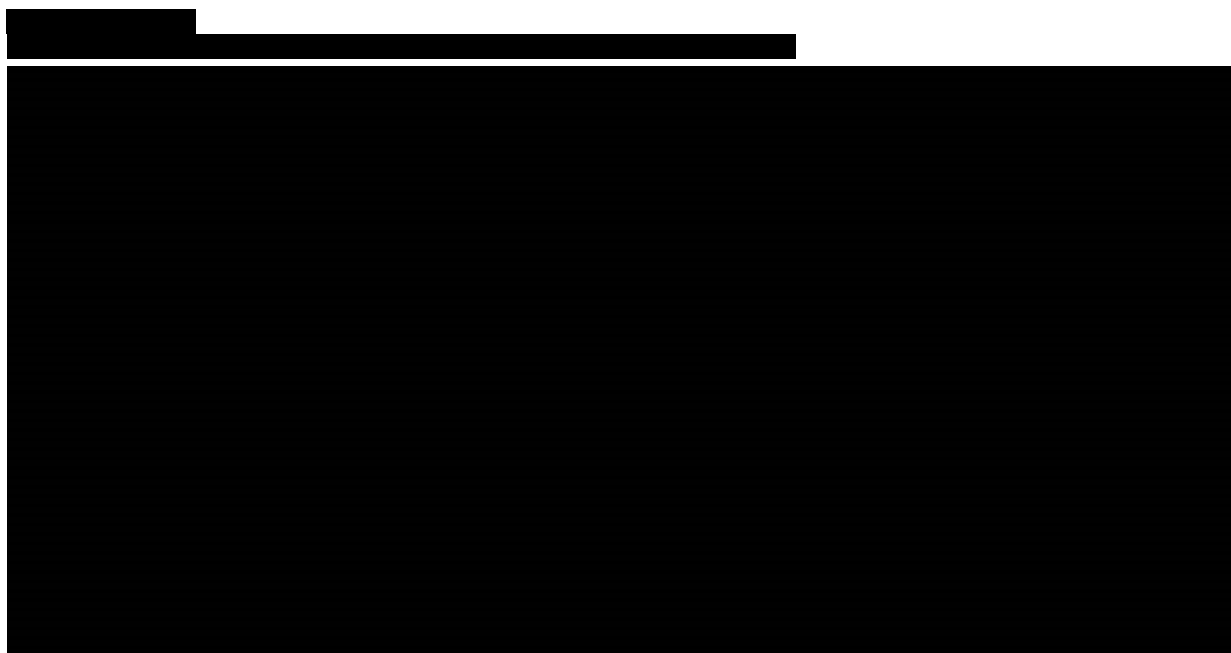


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



W modelu dokonano korekty uwzględnionej krzywej OS o śmiertelność w populacji ogólnej - śmiertelność w modelu uwzględniono jako maksimum ze śmiertelności wynikającej z opisanych wyżej krzywych OS oraz śmiertelności w populacji ogólnej Polski (na podstawie tablic trwania życia GUS 2015 [45] – szczegółowe dane przedstawione w pliku obliczeniowym). Faktyczne zastosowanie wspomnianej korekty ma miejsce wyłącznie w scenariuszu OS-1 analizy wrażliwości w przypadku NVB (w ostatnich 5 latach analizy, pacjenci w wieku 79-83 lat) i KCP (w ostatnich 3 latach analizy, pacjenci w wieku 81-83 lat). W pozostałych przypadkach śmiertelność wynikająca z krzywych OS jest większa niż śmiertelność w populacji ogólnej.

### 3.3. Zdarzenia niepożądane

Uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. związanych z przyjmowanym leczeniem, występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w ramieniu NVB lub KCP. Przyjęto, że wystąpienie działań niepożądanych niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem jest zdarzeniem losowym niezależnym od zastosowanego leczenia i jako takie ma charakter nieróżnicujący dla analizowanego porównania. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono także zdarzeń niepożądanych stopnia 1. lub 2., gdyż – z uwagi na ich łagodny lub umiarkowany charakter – uznano, że mają one znikomy wpływ na stan zdrowia i koszty leczenia pacjentów w modelu, a w związku z tym na wyniki analizy. Podobnie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych występujących rzadziej niż u 5% pacjentów leczonych NVB lub KCP. Rzetelne oszacowanie kosztów ww. zdarzeń byłoby utrudnione ze względu na dużą rozpiętość nasilenia objawów i sposobów ich leczenia, co przy marginalnym wpływie na wyniki, zaburzałoby przejrzystość procesu modelowania.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii NVB i KCP określono zgodnie z wynikami analizy klinicznej w oparciu o dane z badania CheckMate 141 [27]. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które zostały uwzględnione w analizie, to anemia i neutropenia (Tabela 21). Ponadto kryteria wyboru określone powyżej spełniały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania. Pierwsze ze zdarzeń jest zdarzeniem ogólniejszym niż uwzględnione anemia i neutropenia. Drugie i trzecie ze zdarzeń także ma ogólny charakter, lecz specyficzne zdarzenia niepożądane klasyfikowane w jego obrębie nie spełniały żądanych kryteriów. W związku z tym nie zostały one uwzględnione w analizie. Z uwagi na to, że częstość występowania przytoczonych zdarzeń niepożądanych w grupie NVB była niższa niż w grupie referencyjnej założenie to jest konserwatywne.

Tabela 21.  
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu ciężkości uwzględnione w analizie

Zdarzenia niepożądane	NVB	KCP
Anemia	■	■
Neutropenia	■	■

Konsekwencje występowania działań niepożądanych (koszty ich leczenia i spadek użyteczności) naliczane są w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Biorąc pod uwagę większą częstość występowania ■ w ramieniu KCP, powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym.

### 3.4. Użyteczności

W oryginalnym modelu użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania CheckMate 141 [29] (dane niepublikowane), w którym jakość życia mierzona było z wykorzystaniem

kwestionariusza EQ-5D-3L. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono natomiast w oparciu o opublikowane wyniki innych badań.

W modelu dostosowanym do warunków polskich wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu poprzedzono przeglądem systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2). W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu. W związku z tym w modelu wykorzystano dane jak w modelu oryginalnym, przy czym uwzględniono wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L z badania CheckMate 141 przeliczone na użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem polskich norm użyteczności EQ-5D.

### Użyteczności stanów zdrowia

W badaniu CheckMate 141 pierwszy pomiar jakości życia przeprowadzono po randomizacji, ale przed podaniem pierwszej dawki leku, a następnie powtarzano go co 6 tygodni, począwszy od 9 tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Następnie pomiar użyteczności był wykonany na dwóch kolejnych wizytach kontrolnych około 35. i 115. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia, po czym co 3 miesiące na kolejnych wizytach kontrolnych. Badanie jakości życia zostało przeprowadzone na 258 pacjentach – 176 w ramieniu NVB oraz 81 w ramieniu KCP. Bazując na próbie 258 osób, dokonano 695 obserwacji jakości życia pacjentów – 517 dla NVB oraz 178 dla KCP. Wyniki raportowano oddzielnie dla stanów „brak progresji choroby” (tj. całkowita/częściowa odpowiedź, stabilna choroba) i „progresja choroby”.

Uzyskane użyteczności EQ-5D dla pacjentów leczonych NVB były wyższe niż dla pacjentów przyjmujących KCP, co prawdopodobnie wynika z większej liczby zebranych kwestionariuszy od pacjentów z lepszą odpowiedzią na otrzymywane leczenie w ramieniu NVB (co jest konsekwencją nie tylko większej liczby pacjentów w tym ramieniu, ale także lepszych wyników leczenia uzyskanych w tym ramieniu). W analizie podstawowej konserwatywnie uwzględniono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w modelu określone bez rozróżnienia na stosowane leczenie. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym użyteczności poszczególnych stanów zdrowia są różne dla NVB i KCP (tj. zostały określone z podziałem na stosowaną terapię, scenariusz U-1).

**Tabela 22.**  
Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D – wyniki badania CheckMate 141

Stan	Średnia użyteczność (SE)		
	Łącznie <sup>a</sup>	NVB <sup>b</sup>	KCP <sup>b</sup>

a) dane uwzględnione w analizie podstawowej; b) dane uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz U-1)

## Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W przeprowadzonym systematycznym przeszukaniu baz informacji medycznych pod kątem użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących spadku użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. Wykorzystano więc dane wprowadzone przez autorów oryginalnego modelu, w którym spadki użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z referencji odnalezionych raportów dotyczących zaawansowanego i przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi przedłożonych w NICE [1]. Uwzględnione spadki użyteczności związane z wystąpieniem neutropenii oraz anemii zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Pominięcie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (a zatem przyjęcie że są one uwzględnione w użytecznościach poszczególnych stanów zdrowia w modelu, Tabela 20) – z uwagi na niski odsetek pacjentów, u których uwzględniono wystąpienie ██████████ ██████████ niskie wartości spadków użyteczności związanych z wystąpieniem tych zdarzeń oraz założony, 4-tygodniowy okres, w którym są one naliczane w modelu – nie miałyby istotnego wpływu na wyniki analizy.

### 3.5. Dawkowanie substancji czynnych

Dawkowanie NVB określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® [4], zgodnie z którą NVB w monoterapii podawany jest co 2 tygodnie w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta. Przyjęty schemat dawkowania jest zgodny z dawkowaniem w badaniu rejestracyjnym NVB [30] oraz zapisami projektowanego programu lekowego.

Zalecana dawka docetakselu i metotreksatu w przedmiotowym wskazaniu zgodnie z ChPL [9, 20, 21], wytycznymi brytyjskimi [33], wytycznymi NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) [31] i protokołem opublikowanym na portalu medycznym Medscape [32] wynosi odpowiednio 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (p.c.) podawane co 3 tygodnie oraz 40 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawane raz na tydzień. Z kolei w badaniu CheckMate 141 [30] zarówno docetaksel, jak i metotreksat podawane były co tydzień w formie iniekcji dożylnych, odpowiednio w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> p.c. oraz 40 mg/m<sup>2</sup> p.c.

Ze względu na różnice w dawkowaniu docetakselu między obowiązującymi zaleceniami i protokołem badania CheckMate 141 w analizie podstawowej dawkowanie substancji składających się na KCP

(docetaksel, metotreksat) przyjęto zgodnie z praktyką kliniczną (na podstawie ChPL oraz wytycznych), co jest założeniem konserwatywnym. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym dawkowanie docetakselu przyjęto na podstawie badania klinicznego CheckMate 141 (Scenariusz Da-1).

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 1.5 w analizie kosztów komparatora pominięto cetuksymab. W związku z tym nie analizowano sposobu jego dawkowania w ocenianej populacji.

**Tabela 24.**  
**Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie**

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Niwolumab	3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie	ChPL Opdivo® [4]
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> p.c. co trzy tygodnie – wariant podstawowy	Wytyczne NCCN [31], Medscape [32], wytyczne brytyjskie [33], ChPL [20, 21]
	30 mg/m <sup>2</sup> p.c. raz na tydzień – wariant Da-1	Badanie CheckMate 141 [30]
Metotreksat	40 mg/m <sup>2</sup> p.c. raz na tydzień	Wytyczne NCCN [31], Medscape [32], wytyczne brytyjskie [33], badanie CheckMate 141 [30], ChPL [9]

Docetaksel oraz metotreksat stosowane są w wielu jednostkach chorobowych, a dane sprzedażowe publikowane przez NFZ dotyczą całych opakowań, bez podziału na wskazania refundacyjne. Ze względu na brak informacji pozwalających na oszacowanie udziałów poszczególnych leków wchodzących w skład terapii KCP stosowanych w populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych NFZ, odsetki pacjentów stosujących poszczególne substancje w ramach tej terapii ustalono w oparciu o dane z badania CheckMate 141 [30] określone dla grupy referencyjnej, z pominięciem odsetka pacjentów leczonych w tym badaniu cetuksymabem (zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 1.5). W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, zakładające wykorzystanie tylko jednej z substancji: metotreksatu (scenariusz MET\_100) lub docetakselu (scenariusz DCT\_100).

**Tabela 25.**  
**Udziały leków wchodzących w skład KCP**

Substancja	Analiza podstawowa	Scenariusz MET 100	Scenariusz DCT 100
Metotreksat	██████	100,0%	0,0%
Docetaksel	██████	0,0%	100,0%
Cetuksymab	████	0,0%	0,0%



## 3.6. Koszty

### 3.6.1. Koszty leków

W analizie podstawowej koszty terapii NVB oraz KCP oszacowano przy braku uwzględnienia strat wynikających ze zużywania niepełnych opakowań leku (bez uwzględnienia *wastage*; zgodnie z zapisami NFZ dotyczącymi sposobu refundacji niewykorzystanej części leku w ramach programów lekowych [49]). Szczegółowy opis założeń przyjętych w odniesieniu do *wastage* przedstawiono w rozdziale 3.6.1.3. Dane kosztowe przedstawione w rozdziałach 3.6.1.1 i 3.6.1.2 odnoszą się do wariantu bez uwzględnienia *wastage*.

#### 3.6.1.1. Niwolumab

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
2. podobnej skuteczności”[43].

Niwolumab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” [6]. Aktualnie refundowane opakowania tego leku (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. po 4 ml oraz 1 fiol. po 10 ml) ujęte są w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1144.0 *Niwolumab*, a limit finansowania w tej grupie odpowiada cenom hurtowym brutto obu opakowań.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Zakładane dawkowanie NVB opisano w rozdziale 3.5, natomiast informacje odnośnie masy ciała pacjentów (determinującej wielkość dawki podawanej pacjentowi) w rozdziale 3.1. Oszacowany koszt terapii NVB na cykl w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Koszt terapii NVB na cykl w modelu

Scenariusz analizy	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz M-1 <sup>a</sup>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz M-2 <sup>b</sup>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) masa ciała o 20% niższa niż w analizie podstawowej; b) masa ciała o 20% wyższa niż w analizie podstawowej, c) w wariancie z RSS uwzględniono koszt 1 mg NVB wyznaczony na podstawie ceny hurtowej opakowania zawierającego 100 mg leku; jest on nieznacznie wyższy od kosztu 1 mg NVB na podstawie ceny hurtowej opakowania zawierającego 40 mg leku, w związku z tym jest to założenie konserwatywne, jednak nie ma wpływu na wyniki analizy

### 3.6.1.2. KCP

Koszt metotreksatu i docetakselu bez uwzględnienia RSS oszacowano na podstawie danych zawartych w części C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6].

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 1.5 w analizie kosztów komparatora pominięto cetuksymab. W związku z tym nie analizowano obowiązujących kosztów tego leku w Polsce.

Zgodnie z protokołem leczenia pacjentów z miejscowo nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi opublikowanym na portalu medycznym Medscape [32], metotreksat podawany jest w iniekcji dożylniej. Także w badaniu CheckMate 141 lek ten podawany był w postaci iniekcji dożylniej. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie opakowania metotreksatu zawierające płyn do sporządzania roztworu do infuzji.

W opcji bez uwzględnienia RSS koszt jednostkowy leków wyznaczono jako średnią cenę za 1 mg substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 07.2016 – 06.2017 r. Dane sprzedażowe przyjęto na podstawie informacji zawartych na portalu IKAR pro [35].

Dodatkowo w ramach opcji z uwzględnieniem RSS w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za 1 mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot ich refundacji oraz liczby sprzedanych jednostek tych leków raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty 1 mg analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 07.2016 – 06.2017 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży w miligramach dla tych leków. [35]

Uwzględnione w analizie leki oraz koszt za 1 mg substancji zawarto w tabelach poniżej (Tabela 29, Tabela 30).

**Tabela 29.**  
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie

Nazwa	Zawartość opakowania	Dawka	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 07.2016-06.2017	Kwota refundacji 07.2016-06.2017
<b>1013.0 Docetaxelum</b>						
Camitotic	1 fiol. a 1 ml	20 mg/ml	5909990810987	74,84 zł	69 495,05	83 224,12 zł
Camitotic	1 fiol. a 4 ml	20 mg/ml	5909990810994	155,36 zł	304 346,13	272 483,35 zł
Camitotic	1 fiol. a 7 ml	20 mg/ml	5909990811007	1 548,00 zł	948 206,54	900 130,70 zł
Docetaxel Accord	1 fiol. a 8 ml	20 mg/ml	5909990994601	272,16 zł	538 593,05	433 010,74 zł
Docetaxel Accord	1 fiol. a 1 ml	20 mg/ml	5909990994557	34,02 zł	170 660,76	139 651,29 zł

Nazwa	Zawartość opakowania	Dawka	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 07.2016-06.2017	Kwota refundacji 07.2016-06.2017
Docetaxel Accord	1 fiol. a 4 ml	20 mg/ml	5909990994564	136,08 zł	921 424,94	769 319,47 zł
Docetaxel - Ebewe	1 fiol. a 2 ml	20 mg	5909990777006	62,37 zł	160 103,64	150 139,28 zł
Docetaxel - Ebewe	1 fiol. a 8 ml	80 mg	5909990777020	249,48 zł	688 253,95	581 068,05 zł
Docetaxel - Ebewe	1 fiol. a 16 ml	160 mg	5909990850280	498,96 zł	847 151,82	628 804,86 zł
<b>1028.2 Methotrexatum inj.</b>						
Methotrexat - Ebewe	1 fiol. a 4 ml	100 mg/ml	5909990333936	396,90 zł	12 969 036,50	1 006 191,22 zł

Tabela 30.  
Koszty jednostkowe substancji składających się na KCP

Substancja	Cena NFZ za 1mg	
Docetaksel		
Metotreksat		

W tabeli poniżej (Tabela 31) zestawiono uwzględnione koszty terapii KCP w zależności od przyjętych założeń analizy.

Tabela 31.  
Koszt terapii KCP na cykl w modelu

Wariant analizy		
Analiza podstawowa		
Scenariusz DCT_100 <sup>a</sup>		
Scenariusz MET_100 <sup>b</sup>		
Scenariusz Da-1 <sup>c</sup>		
Scenariusz PC-1 <sup>d</sup>		
Scenariusz PC-2 <sup>e</sup>		

a) 100% udział docetakselu w ramach KCP; b) 100% udział metotreksatu w ramach KCP; c) docetaksel podawany w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> p.c. raz na tydzień; d) 20% niższa p.c. pacjentów; e) 20% wyższa p.c. pacjentów

### 3.6.1.3. Niewykorzystanie części produktu (wastage)

Ze względu na schematy dawkowania uwzględnionych w analizie substancji, w ramach których wyliczenie wielkości dawki leku oparte jest na średniej masie lub powierzchni ciała pacjenta, u części pacjentów po przygotowaniu infuzji część leku w opakowaniu pozostaje niewykorzystana. Stabilność chemiczna i fizyczna produktu Opdivo® wynosi 24 godziny, natomiast docetakselu 48 godzin [4, 20, 21].

Po tym czasie leki należy wyrzucić, co powoduje powstawanie kosztu po stronie świadczeniodawcy związanego z niewykorzystaniem tej części leku, tzw. *wastage*.

Zgodnie z ChPL [9] roztwór metotreksatu do infuzji po otwarciu przechowywany w odpowiedniej temperaturze nadaje się do kolejnego użycia przez 28 dni. Metotreksat podawany jest pacjentom co tydzień, w związku z tym założono, że nie są generowane koszty związane z niewykorzystaniem części opakowania tego leku.

W analizie podstawowej koszty terapii NVB oraz KCP oszacowano przy braku uwzględnienia strat wynikających ze zużywania niepełnych opakowań leku (wariant bez uwzględnienia *wastage*). W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym koszty terapii tymi lekami oszacowano przy uwzględnieniu tych strat (wariant z uwzględnieniem *wastage*) – scenariusz W-1. Biorąc pod uwagę, że NFZ rozlicza szpitale za zużyte mg refundowanych leków, założenie przyjęte w scenariuszu W-1 ma charakter konserwatywny.

Poniżej przedstawiono liczbę opakowań zużywanych na 1 podanie leku oraz koszty przypadające na 1 podanie substancji uwzględnione w analizie bez oraz z uwzględnieniem *wastage* (Tabela 32 – Tabela 34).

**Tabela 32.**  
Liczba zużytych opakowań na 1 podanie leku w zależności od założeń dotyczących *wastage*

Lek	Opakowanie	Dawka	Liczba opakowań na 1 podanie <sup>a</sup>	
			Brak <i>wastage</i>	<i>Wastage</i>
Niwolumab	100 mg, 40 mg	3 mg/kg m.c.	Odpowiednio 2,01 lub 5,02	1 opakowanie zawierające 100 mg i 3 zawierające 40 mg leku <sup>b</sup>
Docetaksel	20 mg	75 mg/m <sup>2</sup> p.c.	6,71	7
Metotreksat	5000 mg	40 mg/m <sup>2</sup> p.c.	0,01	nd

a) wyznaczone przy założeniu średniej masy ciała równej ██████████; b) założone optymalne wykorzystanie dostępnych opakowań leku; nd – nie dotyczy

**Tabela 33.**  
Koszt leku na jedno podanie w zależności od założeń dotyczących *wastage*

Lek	Dawka	██████████			
		██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab	3 mg/kg m.c.	██████████	██████████	██████████	██████████
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> p.c.	██████████	██████████	██████████	██████████
Metotreksat	40 mg/m <sup>2</sup> p.c.	██████████	██████████	██████████	██████████

nd – nie dotyczy, a) z uwzględnieniem kosztu 1 mg NVB wyznaczonego na podstawie opakowania zawierającego 100 mg leku

W tabeli poniżej (Tabela 34) przedstawiono koszty przypadające na cykl w modelu dla uwzględnionych w analizie interwencji.

**Tabela 34.**  
**Koszt terapii na cykl w modelu w zależności od założeń dotyczących wastage**

Terapia				
NVB				
KCP				

a) z uwzględnieniem kosztu 1 mg NVB wyznaczonego na podstawie opakowania zawierającego 100 mg leku

### 3.6.2. Koszty podania leku

NVB podaje się pacjentom w formie wlewu dożylnego. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL podanie leku Opdivo® powinno się odbywać się w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza. W związku z powyższym koszt podania w analizie wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia: *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 53/2017/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) w części obowiązującej od 1 października 2017 roku [36].

**Tabela 35.**  
**Jednostkowy koszt podania NVB**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł <sup>a</sup>	486,72 zł

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), wynoszącej 52 zł

Koszt podania leków z katalogu chemioterapii (wchodzących w zakres KCP) przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 54/2017/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia w części obowiązującej od 1 października 2017 roku [37]. W analizie założono, że podanie KCP odbywa się w ramach świadczenia: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A* (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Jednostkowy koszt podania KCP (leków z katalogu chemioterapii)**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	1,00 zł <sup>a</sup>	378,56 zł

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, wynoszącej 52 zł

Zestawienie kosztów podania poszczególnych substancji na cykl w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37). W kolejnej tabeli (Tabela 38) zamieszczono koszty podania KCP w zależności od scenariusza analizy.

**Tabela 37.**  
**Koszt podania poszczególnych substancji na cykl**

Substancja	Liczba podań na cykl	Koszt NFZ na cykl
Niwolumab	2	973,44 zł
Docetaksel – analiza podstawowa	1,3	504,75 zł
Docetaksel – scenariusz Da-1	4	1 514,24 zł
Metotreksat	4	1 514,24 zł

**Tabela 38.**  
**Koszty podania KCP na cykl w zależności od scenariusza analizy**

Scenariusz	Koszt NFZ na cykl
Analiza podstawowa	999,97 zł
Scenariusz DCT_100 <sup>a</sup>	504,75 zł
Scenariusz MET_100 <sup>b</sup>	1 514,24 zł
Scenariusz Da-1 <sup>c</sup>	1 514,24 zł

a) 100% udział docetakselu w ramach KCP; b) 100% udział metotreksatu w ramach KCP; c) docetaksel podawany w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> p.c. raz na tydzień

### 3.6.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego



W analizie przyjęto, że badania wykonywane podczas kwalifikacji rozliczane są w ramach wizyty ambulatoryjnej 2-go typu [38]. Koszt jednostkowy świadczenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu**

Opis świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Koszt NFZ
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	65	1,11 zł <sup>a</sup>	72,10 zł

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 9,96 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej, wynoszącej 8,98 zł

Koszt wykonania tomografii przyjęto na podstawie danych zawartych w zarządzeniu Nr 62/2017/DSOZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 40). Z uwagi na brak precyzyjnych informacji odnośnie do rodzaju i częstości wykonania innych badań obrazowych w rozważanym przypadku, nie zostały one uwzględnione w analizie.

**Tabela 40.**  
**Koszt badania obrazowego**

Opis świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Koszt NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 8,53 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne), wynoszącej 8,63 zł

Koszty kwalifikacji do leczenia NVB uwzględnione w analizie, zawarto w tabeli poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Koszt kwalifikacji do leczenia NVB – analiza podstawowa**

Kategoria	Koszt NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym koszt monitorowania terapii NVB przyjęto na podstawie wyceny świadczenia: *Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi* [36] przypisanego do programu B.52 (scenariusz MONIT-1, patrz rozdz. 3.6.4). W przytoczonym scenariuszu – zgodnie z wyceną świadczeń dla programu B.52 - przyjęto, że koszt kwalifikacji pacjenta do projektowanego programu lekowego jest uwzględniony w koszcie diagnostyki w tym programie lekowym.



**Tabela 42.**  
**Koszt kwalifikacji do leczenia NVB – analiza wrażliwości (MONIT-1)**

Kategoria	Koszt NFZ
Koszt kwalifikacji do PL	0 zł

### 3.6.4. Koszty monitorowania terapii

[Redacted content]

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym koszt monitorowania terapii NVB przyjęto na podstawie wyceny świadczenia: *Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi* [36] przypisanego do programu B.52 (scenariusz MONIT-1). W przytoczonym scenariuszu – zgodnie z wyceną świadczeń dla programu B.52 - przyjęto,

że koszt kwalifikacji pacjenta do projektowanego programu lekowego jest uwzględniony w koszcie diagnostyki w tym programie lekowym.

**Tabela 44.**  
**Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.52**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Koszt NFZ na cykl
5.08.08.0000059	Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	1243,84	1,00 zł <sup>a</sup>	1243,84 zł	95,35 zł

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), wynoszącej 52 zł

W przypadku KCP przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 54/2017/DGL [37]). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

**Tabela 45.**  
**Koszt monitorowania leczenia KCP**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Koszt NFZ na cykl
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,00 zł <sup>a</sup>	6	1 622,40 zł	124,37 zł

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, wynoszącej 52 zł

### 3.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w analizie są anemia i neutropenia w 3.-4. stopniu ciężkości. Koszty leczenia anemii i neutropenii oszacowano na podstawie średniej wartości wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za 2016 rok) ważonej liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku [39]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Koszt hospitalizacji z powodu anemii i neutropenii**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
<b>Średnia ważona:</b>		<b>2 137,80 zł</b>

Po uwzględnieniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w rozdziale 3.3 łączny koszt leczenia anemii oraz neutropenii na pacjenta w ramieniu NVB oszacowano na ██████████, zaś w ramieniu KCP na ██████████ (Tabela 47). Koszt leczenia neutropenii oraz anemii u pacjentów, u których wystąpiło to zdarzenie, naliczany jest w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

**Tabela 47.**  
**Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ w ramieniu NVB	Koszt NFZ w ramieniu KCP
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

### 3.6.6. Koszty związane z kolejną linią leczenia

Przyjęto, że pacjenci leczeni NVB, u których wystąpiła progresja choroby, mogą otrzymać kolejną linię leczenia za pomocą KCP. Zgodnie z wynikami badania CheckMate 141 przyjęto, że dotyczy to ██████████ pacjentów z rozważanej grupy chorych. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 3.6.6, założono, że pacjenci otrzymujący kolejną linię leczenia po niwolumabie stosują docetaksel lub metotreksat, przy czym udziały tych leków ██████████ i sposób ich dawkowanie są takie same jak uwzględnione w przypadku komparatora w niniejszej analizie. Czas trwania terapii kolejnej linii przyjęto na podstawie wyników badania CheckMate 141 w ramieniu komparatora (mediana czasu trwania terapii równa ██████████). W analizie nie uwzględniono kosztów kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu komparatora. Koszty kolejnej linii leczenia pacjentów w ramieniu NVB oszacowano z uwzględnieniem kosztów leków wchodzących w skład KCP, a także kosztów ich podania oraz kosztów monitorowania KCP. Uwzględnione w analizie dane odnośnie do kosztów kolejnej linii leczenia (łączny koszt terapii kolejnej linii przypadający na pacjenta poddanego takiej terapii) zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Łączny koszt leczenia kolejnej linii przypadający na pacjenta otrzymującego terapię kolejnej linii**

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

a) 100% udział docetakselu w ramach KCP; b) 100% udział metotreksatu w ramach KCP; c) docetaksel podawany w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> p.c. raz na tydzień; d) 20% niższa p.c. pacjentów; e) 20% wyższa p.c. pacjentów; f) koszty terapii z uwzględnieniem *wastage*

W badaniu CheckMate 141 po niepowodzeniu terapii NVB lub KCP pacjenci mogli otrzymywać leczenie kolejnej linii, co mogło wpłynąć na uzyskane w badaniu wyniki (w szczególności w zakresie OS). Niemniej jednak informacje zamieszczone w raporcie przedłożonym do NICE [46] wskazują, że stosowanie kolejnych linii leczenia w badaniu CheckMate 141 nie wpływało na uzyskiwanie lepszych wyników u pacjentów z ramienia NVB – współczynniki HR (ang. *hazard ratio*) względem OS przy uwzględnieniu pełnej krzywej z badania i krzywej OS ocenzonej od momentu rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w badaniu dla porównania NVB z KCP były zbliżone, co wskazuje na brak wpływu terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia na uzyskane wyniki względne dla porównanych interwencji w zakresie OS. W świetle powyższego sposób uwzględnienia kosztów kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu porównanych interwencji w niniejszej analizie (tj. brak ich uwzględnienia po terapii komparatorem) należy traktować jako konserwatywny.

### 3.6.7. Koszty leczenia po progresji choroby

W analizie założono, że w przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci przerywają terapię NVB / KCP. Założono, że po zakończeniu leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji przebieg choroby nadal jest monitorowany. W analizie przyjęto, że monitorowanie po wystąpieniu progresji choroby rozliczane będzie w analogiczny sposób jak monitorowanie leczenia KCP (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Koszty monitorowania po progresji choroby**

Kategoria	Koszt NFZ na cykl
Monitorowanie po progresji	124,37 zł

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Dodatkowo uwzględniono koszty związane z zastosowaniem leczenia przeciwbólowego. Szczegółowy wykaz danych wykorzystanych do obliczenia kosztów leków przeciwbólowych stosowanych po wystąpieniu progresji choroby zamieszczono w aneksie (A.2).

W celu odnalezienia informacji dotyczących leczenia przeciwbólowego w ocenianej populacji chorych przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) oraz zasobów internetowych. W wyniku przeszukania odnaleziono jedno badanie – Mucha 2003 [41], w którym raportowano dane dotyczące 40 pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi leczonych w Hospicjum Stacjonarnym w Białymstoku. Obserwacje powyższej populacji prowadzono od 01.07.2002 - 01.12.2002 aż do zgonu pacjenta (n=36) lub momentu utraty kontaktu z pacjentem (n=4). Wśród badanych pacjentów 90% (36 z 40 osób) wymagało leczenia przeciwbólowego w czasie prowadzenia obserwacji, w tym 75% (30 z 40 osób) skarżyło się na ból już w momencie przyjęcia do hospicjum. Pomimo tego, że badanie dotyczyło pacjentów w hospicjum stacjonarnym, w niniejszej analizie założono, że przedstawiony sposób leczenia przeciwbólowego będzie tożsamy ze stosowanym w przypadku pacjentów w hospicjum domowym lub leczonych ambulatoryjnie. Informacje na temat

dokładnych udziałów poszczególnych preparatów przeciwbólowych zastosowanych zgodnie z drabiną analgetyczną WHO przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
**Rodzaje i czas trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003**

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Stosowane leki przeciwbólowe	Liczba osobodni	Odsetek
I	NLPZ i/lub paracetamol	91/784	11,60%
II	Tramadol + NLPZ i/lub paracetamol	267/784	34,10%
III	Silne opioidy + NLPZ i/lub paracetamol	426/784	54,30%

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

Pacjenci leczeni przeciwbólowo w hospicjum zgodnie z zasadami I stopnia drabiny analgetycznej WHO przez cały okres terapii otrzymywali analgetyki nieopiodowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne w kombinacji z paracetamolem lub każdy z nich osobno). W analizie założono, że okres stosowania każdego z podanych schematów (NLPZ, paracetamol, NLPZ + paracetamol) stanowił 1/3 całego czasu leczenia. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami II stopnia drabiny WHO oprócz schematów leczenia przeciwbólowego wykorzystywanego przez pacjentów w I stopniu drabiny otrzymali dodatkowo słaby opioid (tramadol). Założono również, iż okres stosowania każdego z rozważanych schematów (NLPZ + tramadol, paracetamol + tramadol, NLPZ + paracetamol + tramadol) stanowił 1/3 czasu leczenia w tej grupie chorych. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami III stopnia drabiny WHO otrzymywali silne opioidy (morfinę oraz fentanyl stosowany przezskórnie) w połączeniu z kombinacją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamolem lub z każdym z tych analgetyków nieopiodowych osobno (okresy stosowania tych schematów określono analogicznie jak w przypadku I i II stopnia drabiny analgetycznej WHO). Z powodu braku możliwości dokładnego oszacowania odsetka osób otrzymujących morfinę oraz fentanyl, założono że połowa pacjentów otrzymywała morfinę, a druga połowa fentanyl.

W celu oszacowania rocznego kosztu terapii przeciwbólowej u pacjentów przebywających w hospicjach domowych lub leczonych ambulatoryjnie obliczono średni koszt za 1 LDD w przypadku NLPZ, za tabletkę w przypadku produktów zawierających tramadol + paracetamol, za 1 dawkę fentanylu wynoszącą 75 µg/h oraz za 1 mg w przypadku pozostałych leków wykorzystywanych w terapiach przeciwbólowych (paracetamol, tramadol, morfina) na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [6] oraz portalu Medycyna Praktyczna [40]. Średnią cenę substancji znajdujących się na wykazie leków refundowanych oszacowano jako średnią cenę leków zawierających z daną substancję czynną z części A i A1 wykazu leków refundowanych ważoną wielkością sprzedaży tych leków z okresu od 07.2016 r. do 06.2017 r. W przypadku fentanylu w obliczeniach uwzględniono tylko preparaty do podania przezskórnego. W przypadku paracetamolu średnią cenę za 1 mg substancji przyjęto na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna [40] jako średnią ważoną cenę za 1 mg wszystkich wyszczególnionych tam leków zawierających paracetamol (podawanych doustnie,

doodbytniczo lub w formie infuzji). Szczegóły dotyczące cen oraz wielkości sprzedaży leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w aneksie (A.2).

Zbiorcze wyniki przeprowadzonych obliczeń zawierające średnie ceny za jednostki poszczególnych substancji używanych w terapiach przeciwbólowych, przeciętny koszt dzienny poszczególnych terapii z drabiny analgetycznej WHO, a także oszacowany dzienny koszt terapii przeciwbólowej w hospicjum domowym przedstawiają poniższe tabele (Tabela 51 – Tabela 53).

**Tabela 51.**  
Średnie ceny za jednostkę substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym

Substancja czynna	Jednostka	Perspektywa	
		NFZ	Pacjent
Paracetamol	1 mg	0,000 zł	0,002 zł
Tramadol	1 mg	0,007 zł	0,001 zł
Tramadol + paracetamol	1 tabletki (37,5 mg + 325 mg)	0,231 zł	0,016 zł
Morfina	1 mg	0,045 zł	0,001 zł
Fentanyl	1 plaster (75 µg/h)	19,548 zł	1,847 zł
NLPZ	1 LDD	0,251 zł	0,371 zł

**Tabela 52.**  
Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta z podziałem na poszczególne stopnie drabiny analgetycznej WHO

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Rodzaj terapii	Dawkowanie	Średni koszt dzienny		Udział	Średni koszt dzienny	
			NFZ	Pacjent		NFZ	Pacjent
I stopień WHO	NLPZ	1 LDD	0,25 zł	0,37 zł	33,33%	0,17 zł	4,40 zł
	Paracetamol	3000 mg	0,00 zł	6,22 zł	33,33%		
	NLPZ+paracetamol	1 LDD + 3000 mg	0,25 zł	6,59 zł	33,33%		
II stopień WHO	Tramadol+NLPZ	300 mg + 1 LDD	2,28 zł	0,62 zł	33,33%	2,08 zł	0,42 zł
	Tramadol+paracetamol	8 tabletek (300 mg + 2600 mg)	1,85 zł	0,13 zł	33,33%		
	Tramadol+NLPZ+paracetamol	300 mg + 2600 mg + 1 LDD	2,10 zł	0,50 zł	33,33%		
III stopień WHO	Morfina + fentanyl + NLPZ	37,5 mg + 75µg/h + 1 LDD	5,20 zł	0,71 zł	33,33%	5,11 zł	4,73 zł
	Morfina + fentanyl + paracetamol	37,5 mg + 75µg/h + 3000 mg	4,94 zł	6,56 zł	33,33%		
	Morfina + fentanyl + NLPZ + paracetamol	37,5 mg + 75µg/h + 1 LDD + 3000 mg	5,20 zł	6,93 zł	33,33%		

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

**Tabela 53.**  
**Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta**

Perspektywa	Koszt dzienny	Koszt na cykl
NFZ	3,50 zł	98,14 zł
Pacjenta	3,22 zł	90,25 zł

Koszty leczenia po progresji choroby uwzględnione w analizie, zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
**Koszt leczenia po progresji choroby na cykl**

Schemat	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Monitorowanie	124,37 zł	124,37 zł
Leki	98,14 zł	188,39 zł
<b>Łącznie</b>	<b>222,51 zł</b>	<b>312,77 zł</b>

### 3.6.8. Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia)

Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są w modelu u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, niezależnie od uwzględnienia innych kosztów. Koszty opieki terminalnej wyznaczono przy założeniu tygodniowego czasu trwania takiej opieki. Założono, że leczenie odbywa się w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ [42]. Średnią wycenę osobodnia pobytu na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto jako średnią wycenę produktu zakontraktowanego przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [50] (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
**Koszt opieki terminalnej**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	6,1	52,87 zł	322,51 zł	2 257,55 zł

## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny: *Economic models for nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic, platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

### 4.1. Założenia

Poniżej przedstawiono listę założeń charakteryzującą wykorzystany model:

- Przyjęto [REDACTED] horyzont czasowy (utożsamiony z horyzontem dożywotnim).
- Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie danych dotyczących OS i PFS. Dokonano ekstrapolacji wyników badania CheckMate 141 poza okres obserwacji badań, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.
- Sposób postępowania z pacjentami poddawany terapii NVB oparto na zapisach proponowanego programu lekowego, w szczególności założono, że w przypadku wystąpienia progresji choroby leczenie NVB jest przerywane.
- Uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-4. ciężkości wg skali WHO związanych z przyjmowanym leczeniem, występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w ramieniu NVB lub KCP. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ustalono na podstawie wyników badania CheckMate 141.
- Konsekwencje wystąpienia zdarzeń niepożądanych (związanych z nimi kosztów leczenia oraz spadków użyteczności) są naliczane jednorazowo w pierwszym cyklu w modelu.
- W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do PL (wyłącznie w ramieniu NVB), monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Ponadto uwzględniono koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby, koszty związane z kolejną linią leczenia (wyłącznie w ramieniu NVB) oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.
- Koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby obejmują koszty monitorowania stanu zdrowia oraz leczenia przeciwbólowego.
- Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są całościowo po wystąpieniu progresji choroby, z uwzględnieniem odsetka pacjentów poddawanych kolejnej linii leczenia, czasu trwania terapii kolejnej linii oraz jej kosztu jednostkowego.



- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, w chwili jego wystąpienia. Uwzględniono tygodniowy czas trwania opieki terminalnej.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania CheckMate 141, w którym jakość życia mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, przy uwzględnieniu polskich norm EQ-5D.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku braku uwzględnienia RSS koszty leków określono zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych. W przypadku NVB proponowaną umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku komparatorów w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

## 4.2. Zasada działania

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w [REDACTED] horyzoncie czasowym. Model symuluje rozkład kohorty pacjentów w obrębie trzech, wzajemnie wykluczających się stanów:

- brak progresji choroby,
- progresja choroby,
- zgon.

Rozkład kohorty wyznaczony jest w modelu za pomocą ekstrapolowanych na horyzont czasowy analizy krzywych przeżycia PFS oraz OS z badania CheckMate 141, modelujących odsetek pacjentów z progresją choroby i ze zgonem w kolejnych punktach czasowych. Krzywa PFS odzwierciedla odsetek pacjentów, u których do danego punktu czasowego nie wystąpiły progresja choroby i zgon, natomiast krzywa OS odzwierciedla odsetek pacjentów dożywających do danego momentu. Wyznaczając przeżycie całkowite w modelu, dokonano korekty krzywej OS wynikającej z badania klinicznego o przeżycie całkowite w populacji generalnej – uwzględniono śmiertelność jako maksimum ze śmiertelności wynikającej z krzywej OS oraz ze śmiertelności populacji ogólnej Polski (na podstawie tablic trwania życia GUS 2015 [45]).

Odsetki pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w kolejnych punktach czasowych wyznaczono zgodnie z następującymi równaniami:

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie "Brak progresji choroby"} = P_t(\text{PFS})$$

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie "Zgon"} = 1 - P_t(\widehat{\text{OS}})$$

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie "Progresja choroby"} = P_t(\widehat{\text{OS}}) - P_t(\text{PFS})$$

$P_t$  – prawdopodobieństwo w chwili  $t$ .

$\widehat{\text{OS}}$  – przeżycie całkowite na podstawie badania klinicznego skorygowane o śmiertelność w populacji ogólnej Polski.

Do każdego stanu w modelu przypisane są koszty (patrz rozdz. 3.6) oraz wartości użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 3.4). Uwzględniono możliwość występowania zdarzeń niepożądanych (koszty ich leczenia, spadek użyteczności z nimi związany – naliczane u pacjentów, u których występują, jednorazowo - w pierwszym cyklu w modelu) i koszty terapii kolejnych linii (naliczane u pacjentów, u których występują, jednorazowo - w chwili wystąpienia progresji).

### 4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem aplikacji Microsoft Excel®, która pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 56) – kolorem szarym wyróżnione zostały wiersze tabeli zawierające opis arkuszy, na których możliwe jest wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy.

**Tabela 56.**  
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
<b>Overview</b>	Arkusz zawierający instrukcje dotyczące podstawowego użytkownika modelu, prezentację graficzną struktury modelu zaimplementowanego w analizie oraz panel nawigacji z odnośnikami do poszczególnych sekcji.
<b>Settings</b>	Główny arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu: perspektywy modelu, horyzontu czasowego, udziałów leków wchodzących w skład KCP, charakterystyki początkowej populacji, dawkowania docetakselu, kosztów kwalifikacji oraz monitorowania.
<b>Progression free survival</b>	Umożliwia wybór parametryzacji krzywych PFS.
<b>TTD</b>	Umożliwia wybór parametryzacji krzywych TTD (uwzględnianych w ramach analizy wrażliwości).
<b>Overall survival</b>	Umożliwia wybór parametryzacji krzywych OS.
<b>Safety</b>	Dane wejściowe dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych
<b>Disease management costs</b>	Dane wejściowe dotyczące kosztów podania leków oraz opieki paliatywnej.
<b>Treatment costs</b>	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie: kosztów leków, podania, monitorowania, kwalifikacji, kolejnej linii leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Możliwość wyboru sposobu określania czasu trwania terapii (krzywa PFS lub TTD).
<b>Outcomes</b>	Dane wejściowe dotyczące użyteczności oraz spadku użyteczności ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Umożliwia wybór sposobu modelowania użyteczności wyróżnionych w analizie stanów zdrowia.
<b>Results</b>	Zestawienie wyników kosztowych i zdrowotnych dla porównania niwolumabu z komparatorem.
<b>PSA</b>	Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.
<b>SA calcs</b>	Arkusz przechowujący szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz obliczenia pomocnicze.

<b>Arkusz</b>	<b>Charakterystyka</b>
<b>Defaults</b>	Zestawienie domyślnych wartości wykorzystywanych w analizie.
<b>Datastore</b>	Zestawienie wszystkich danych wejściowych w modelu.
<b>Model parameters</b>	Definicje zakresów i rozkładów parametrów modelu, obliczenia pomocnicze probabilistycznej analizy wrażliwości.
<b>ResSurv_B</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację czasu trwania efektu leczenia oraz przeżycia.
<b>PatFlow_B</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach.
<b>Cost_calc_B</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów.
<b>Outcomes_calc_B</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem efektów zdrowotnych.
<b>K-M data</b>	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera.
<b>IC Survival data</b>	Parametryzacje krzywych PFS, OS, TTD komparatora.
<b>IC Surv Cholesky</b>	Dekompozycja Choleskiego krzywych OS, PFS, OS komparatora.
<b>Nivolumab Survival data</b>	Parametryzacje krzywych PFS, OS, TTD nivolumabu.
<b>Nivolumab Surv Cholesky</b>	Dekompozycja Choleskiego krzywych OS, PFS, OS nivolumabu.
<b>GP mortality</b>	Dane odnośnie śmiertelności naturalnej w populacji polskiej.

Kolorem szarym wyróżnione arkusze, na których możliwe jest wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy.

## 5. WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

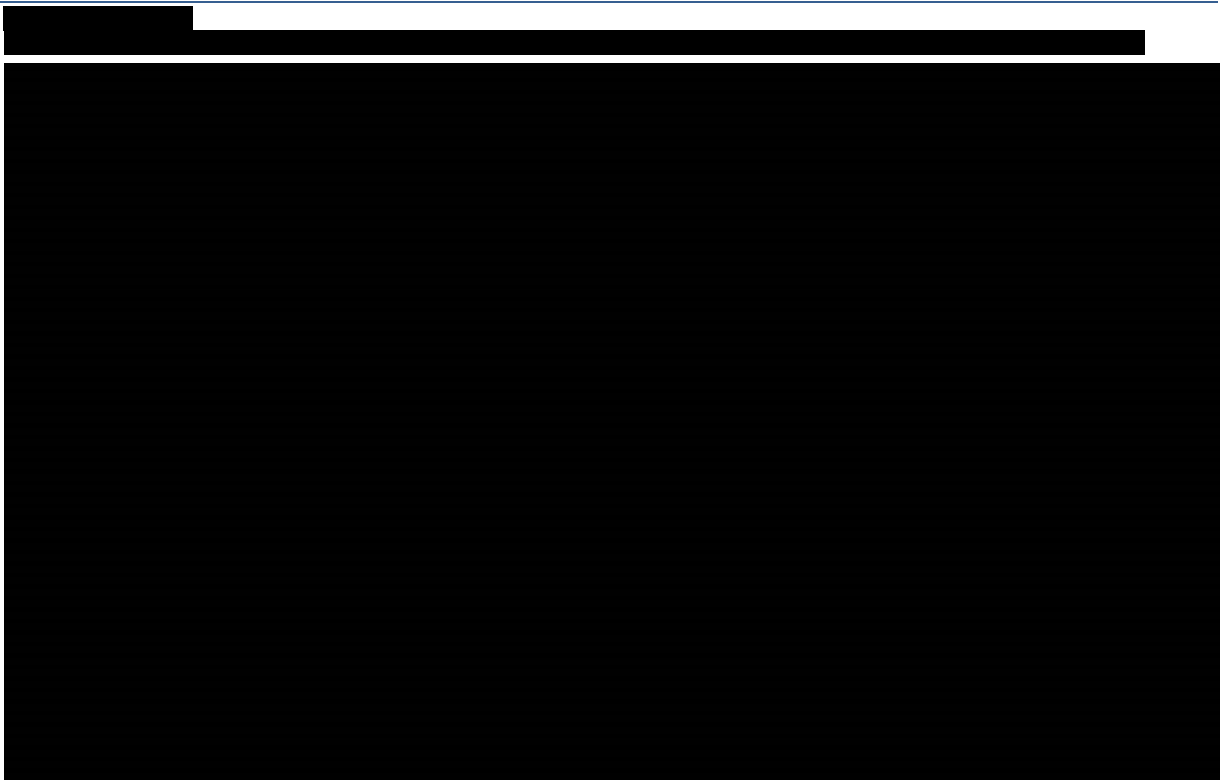
[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]





## 6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 70.  
Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Arkusz	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
H-1	Horyzont czasowy [REDACTED]	[REDACTED]	Settings	Time horizon (years) (komórka G12)	Rozdział 2.6
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Settings	Discount rate – costs Discount rate – outcomes (komórki O10 i O11)	Rozdział 2.10
M-1	Masa ciała pacjentów [REDACTED]	[REDACTED] – spadek o 20%	Settings	Patients characteristics: Weight (komórka G77) lub Average body weight (kg) (komórki G26 i H26)	Rozdział 3.1
M-2		[REDACTED] – wzrost o 20%	Settings		
PC-1	Powierzchnia ciała pacjentów [REDACTED]	[REDACTED] – spadek o 20%	Settings	Patients characteristics: BSA (komórka G78) lub Average body surface area (m <sup>2</sup> ) (komórki G29 i H29)	Rozdział 3.1
PC-2		[REDACTED] – wzrost o 20%	Settings		
Da-1	Dawkowanie docetakselu (75 mg/m <sup>2</sup> co trzy tygodnie)	30 mg/m <sup>2</sup> co tydzień	Settings	Docetaxel dosage (komórka G89)	Rozdział 3.5
MET_100	Rozpowszechnienie metotreksatu w ramach KCP [REDACTED]	Rozpowszechnienie metotreksatu w ramach KCP 100%	Settings	Shares in comparator arm – Docetaxel (komórka G73)	Rozdział 3.5
DCT_100	Rozpowszechnienie docetakselu w ramach KCP [REDACTED]	Rozpowszechnienie docetakselu w ramach KCP 100%	Settings	Shares in comparator arm – Docetaxel (komórka G73)	Rozdział 3.5

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Arkusz	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
OS-1	Dwa niezależne modele dla krzywych OS NVB i KCP – rozkłady log-normalne	Dwa niezależne modele dla krzywych OS NVB i KCP – rozkład sklejany z 1 węzłem wewnętrznymi - szanse	Overall survival	Baseline OS for the comparator (komórka F27); Baseline survival – Nivolumab (komórka F94)	Rozdział 3.2.5
OS-2	Dwa niezależne modele Krzywa OS NVB i KCP – rozkłady log-normalne	Dwa niezależne modele dla krzywych OS NVB i KCP – rozkład Weibulla	Overall survival	Baseline OS for the comparator (komórka F27); Baseline survival – Nivolumab (komórka F94)	Rozdział 3.2.5
PFS-1	Dwa niezależne modele Krzywa PFS NVB i KCP – rozkład uogólniony gamma	Dwa niezależne modele Krzywa PFS NVB i KCP – rozkład sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi – szanse	Progression free survival	Baseline PFS for the comparator (komórka F27); Baseline survival – Nivolumab (komórka F93)	Rozdział 3.2.5
PFS-2	Dwa niezależne modele Krzywa PFS NVB i KCP – rozkład uogólniony gamma	Dwa niezależne modele Krzywa PFS NVB i KCP – rozkład gamma	Progression free survival	Baseline PFS for the comparator (komórka F27); Baseline survival – Nivolumab (komórka F93)	Rozdział 3.2.5
E-1	Uwzględnienie efektywności KCP zgodnie z wynikami badania CheckMate 141 raportowanymi dla docetakselu, metotreksatu i cetuksymabu łącznie	Uwzględnienie efektywności KCP wyłącznie na podstawie danych dla docetakselu i metotreksatu	Settings	Przycisk Calculate results	Rozdział 3.2.5
TTD-1	Czas trwania leczenia NVB i KCP na podstawie krzywych PFS – dwa niezależne modele, rozkłady uogólnione gamma	Czas trwania leczenia NVB i KCP na podstawie krzywych TTD – dwa niezależne modele, rozkład sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard	Treatment costs	Time to treatment discontinuation: Nivolumab, Inv. Choice (komórki G11, G12)	Rozdział 3.2.4
U-1	Użyteczności wspólne dla obu ramion	Użyteczności różne dla interwencji ocenianej i komparatora	Outcomes	Health state utility (komórka G9)	Rozdział 3.4
W-1	Brak uwzględnienia wastage	Uwzględnienie wastage w przypadku nivolumabu i docetakselu	Treatment costs	Vial sharing (komórki N36, N39)	Rozdział 3.6.1
MONIT-1	Wycena kwalifikacji i monitorowania w PL na podstawie zapisów PL	Wycena kwalifikacji i monitorowania w PL na podstawie procedury: Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	Settings	Qualification and monitoring cost – Nivolumab (komórka G87)	Rozdział 3.6.4

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Kod	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3						Leczenie 4	
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Kod	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3						Leczenie 4	
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
1	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75
2	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75
3	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75
4	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75
5	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75
6	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75	65	175	75

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3						Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5	Podkategoria 3.6	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Kod	Leczenie standardowe			Leczenie z Niwolumabem			Leczenie z Niwolumabem i chemioterapią						Leczenie z Niwolumabem	
	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost
1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
3	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
4	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
5	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
6	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

## 7. WALIDACJA

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE oraz Cochrane pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Przeszukano także w sposób niesystematyczny bazy agencji HTA (AOTMiT, NICE, CADTH, CRD, SMC) oraz stronę ISPOR. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukania odnaleziono dwa raporty HTA dla rozważanego problemu decyzyjnego: opublikowany na stronie brytyjskiej agencji NICE [46] oraz kanadyjskiej agencji CADTH [51], których wyniki porównano z wynikami niniejszej analizy.

W odnalezionych raportach przedstawiono wyniki analiz kosztów-użyteczności NVB w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub przerzutowym NPGS po niepowodzeniu leczenia opartego na pochodnych platyny. Obie analizy zostały opracowane z wykorzystaniem tego samego modelu co niniejsza analiza, dostosowanego odpowiednio do warunków brytyjskich (NICE) i kanadyjskich (CADTH). Modele składają się z 3 wzajemnie wykluczających się stanów: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”. Prawdopodobieństwa przejść między stanami wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia (PFS, TTD, OS) dopasowane do danych z badania klinicznego CheckMate 141. Proces dopasowywania krzywych PFS, OS oraz TTD przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu zgodnie z podejściem w niniejszej analizie. Wartości użyteczność stanów zdrowia, tak jak w dostosowanym modelu, określono w oparciu o badanie CheckMate 141. W raporcie NICE, podobnie jak w niniejszej analizie dane z badania CcheckMate 141 dotyczą okresu obserwacji w badaniu sięgającego do września 2016 roku. Z kolei w przypadku raportu CADTH nie podano z jakiego okresu pochodzą uwzględnione dane.

Wyniki zaprezentowane w raporcie NICE przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 75). Porównano je z wynikami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie po odpowiedniej modyfikacji ustawień modelu, w oparciu o zidentyfikowane różnice pomiędzy założeniami niniejszej analizy a założeniami przedstawionymi w raporcie NICE, tj. długości horyzontu czasowego wynoszącego 20 lat oraz wartości

użyteczności zależnych od interwencji dostosowanych do norm brytyjskich (dane dostarczone przez Zamawiającego w oryginalnym modelu) w modelu przedłożonym agencji NICE. Uzyskano identyczne wartości LY zarówno dla NVB, jak i komparatora oraz zbliżone wyniki w zakresie QALY.

**Tabela 75.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy przedłożonej do NICE

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	NICE	Wyniki analizy
Niwolumab	Horyzont 20 lat; użyteczności stanów zdrowia na podstawie badaniach CheckMate 141 dostosowane do norm brytyjskich, różne dla obu ramion: brak progresji NVB 0,741, IC 0,692; progresja choroby NVB 0,656, IC 0,559	LY	1,20	■
		QALY	bd	■
Docetaksel, paklitaksel, metotreksat		LY	0,67	■
		QALY	0,36	■

bd – brak danych, wartości zostały zaczernione; NVB – niwolumab, IC – *Investigator's Choice*

Wyniki zaprezentowane w raporcie CADTH przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76). Podobnie jak w przypadku porównania z wynikami z raportu NICE, wprowadzono odpowiednie modyfikacje w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, celem uwzględnienia założeń analogicznych jak w raporcie CADTH. Zestawienie wyników zdrowotnych pokazuje pewną rozbieżność uzyskanych wyników względem wyników zaprezentowanych w raporcie CADTH [51]. Powodem są prawdopodobnie różnice w założeniach przyjętych w obu modelach, niemniej jednak brak szczegółowych informacji odnośnie założeń przyjętych w modelu przedłożonym do CADTH uniemożliwia dokładną weryfikację przyczyn zaobserwowanych rozbieżności.

**Tabela 76.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy przedłożonej do CADTH

Komparator	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	CADTH	Wyniki analizy
IC (docetaksel, metotreksat, cetuksymab)	Dyskontowanie efektów zdrowotnych 1,5%; horyzont 10 lat; użyteczności stanów zdrowia różne dla obu ramion: brak progresji NVB 0,789, IC 0,763; progresja choroby NVB 0,718, IC 0,659	Różnica LY	0,60	■
		Różnica QALY	0,456	■

NVB – niwolumab; IC – *investigator's choice*

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych za pomocą zastosowanego modelowania z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block containing the summary and conclusions of the economic analysis.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 9. OGRANICZENIA

- Komparatorem dla NVB w analizie ekonomicznej została wybrana interwencja uwzględniona w ramieniu komparatora w badaniu CheckMate 141 (chemioterapia paliatywna z zastosowaniem monoterapii metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego). Jednocześnie cetuksymab nie jest obecnie finansowany w Polsce u pacjentów z populacji docelowej, a zatem udział tej terapii w ocenianej populacji chorych najpewniej jest znikomy. Również w badaniu CheckMate 141 odsetek pacjentów stosujących tę terapię w grupie referencyjnej nie był wysoki (12%). Z uwagi na konstrukcję badania CheckMate 141 nie było możliwe wyodrębnienie wyników uzyskanych dla poszczególnych interwencji stosowanych w grupie referencyjnej badania (brak stratyfikacji ze względu na ten czynnik). W związku z powyższym efektywność i bezpieczeństwo komparatora w analizie określono na podstawie wyników badania CheckMate 141, pomijając tym samym przytoczone rozbieżności w udziałach poszczególnych terapii uwzględnionych w ramieniu komparatora. W związku z obowiązującym statusem refundacyjnym poszczególnych terapii uwzględnionych w ramach chemioterapii paliatywnej koszty związane z ich zastosowaniem określono w modelu na podstawie kosztów monoterapii z zastosowaniem metotreksatu i docetakselu.
- Parametryczne krzywe przeżycia uwzględnione w horyzoncie czasowym analizy [REDAKTOWANE] wyznaczone w oparciu o odpowiednie dane z badania CheckMate 141 raportowane dla okresu obserwacji w badaniu osiągającego poniżej 2 lat.
- Charakterystykę pacjentów, determinującą koszty leków (odsetek kobiet, masa ciała, powierzchnia ciała), zaczerpnięto z badania CheckMate 141. Charakterystyka polskich pacjentów w omawianym zakresie może odbiegać od danych z badania CheckMate 141.
- Koszty kolejnych linii leczenia uwzględniono wyłącznie w przypadku NVB, zakładając, że po niepowodzeniu terapii NVB pacjenci otrzymują leczenie docetakselem lub metotreksatem. Tym samym nie uwzględniono kosztów terapii kolejnych linii odpowiadających danym z badania CheckMate 141. Analiza przeprowadzona w ramach NICE wykazała, że stosowane w badaniu terapie kolejnych linii (w szczególności mogące mieć wpływ na przeżycie całkowite pacjentów) nie faworyzowały NVB.
- W analizie uwzględniono konserwatywnie, że kolejna linia leczenia (docetaksel, metotreksat) stosowana jest wyłącznie po niepowodzeniu terapii NVB (założenie istotne wyłącznie w odniesieniu do kosztów). W badaniu CheckMate 141 kolejna linia leczenia, obejmująca wiele innych terapii, stosowana była w obu ramionach badania i prawdopodobnie miała wpływ na uzyskiwane efekty kliniczne. Brak uwzględnienia kosztów tych terapii w ramieniu komparatora jest założeniem konserwatywnym.
- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. związanych z przyjmowanym leczeniem, występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w ramieniu NVB lub KCP. Biorąc pod uwagę większą częstość występowania działań niepożądanych w ramieniu komparatora, założenie

to ma charakter konserwatywny. Konsekwencje występowania zdarzeń niepożądanych (koszty ich leczenia i spadek użyteczności związany z ich wystąpieniem) naliczane są w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

## 10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

W populacji docelowej jako komparator rozważono klasyczną chemioterapię paliatywną (KCP) obejmującą monoterapię metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego. Schemat taki odpowiada terapii referencyjnej uwzględnionej w badaniu CheckMate 141, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NVB w ocenianej populacji chorych. Jest on także spójny z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi formy terapii oraz jej wyboru. Jednocześnie obowiązujący w Polsce status refundacyjny poszczególnych terapii uwzględnionych w ramach chemioterapii paliatywnej sugeruje, że - o ile sam dobór interwencji najpewniej jest właściwy - to już ich udziały w populacji docelowej w Polsce mogą odbiegać od tych odnotowanych w badaniu klinicznym (cetuksymab nie jest refundowany w zdefiniowanej populacji w Polsce). Jednak podkreślić należy, że różnica ta najpewniej nie jest znaczna – w badaniu jedynie u 12% pacjentów zastosowano terapię cetuksymabem. Z uwagi na konstrukcję badania CheckMate 141 nie było też możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych dla poszczególnych interwencji stosowanych w grupie referencyjnej badania (brak stratyfikacji ze względu na ten czynnik). W świetle dostępności randomizowanego badania III fazy, w którym porównano NVB z chemioterapią paliatywną w populacji pacjentów odpowiadającej zdefiniowanej populacji docelowej, zdecydowano się uwzględnić dane o skuteczności i bezpieczeństwie porównanych interwencji w niniejszej analizie. Koszty związane z zastosowaniem komparatora określono w modelu na podstawie kosztów monoterapii z zastosowaniem metotreksatu i docetakselu (pominięto cetuksymab jako obecnie nierefundowany w ocenianym wskazaniu).

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w oparciu o model dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny: *Economic models for nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic, platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

Z uwagi na brak dostępnych danych dla populacji polskiej, charakterystykę populacji w modelu określono na podstawie danych z badania CheckMate 141 [29], tj. jedyne badania uwzględnione w ramach analizy klinicznej, i tym samym najbardziej wiarygodnego źródła informacji odnośnie do charakterystyki populacji docelowej.

Skuteczność NVB oraz KCP w leczeniu pacjentów z populacji docelowej została określona w oparciu o dane w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Krzywe PFS oraz OS pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone na podstawie danych surowych pacjentów

z badania CheckMate 141 [29] (punkt odcięcia danych – listopad 2016 roku). Dostępne dane dla OS i PFS obejmują okres poniżej 2 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy [REDACTED]. Dokonano zatem ekstrapolacji wyników badania poza horyzont czasowy uwzględniony w badaniu, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o niepublikowane wyniki badania CheckMate 141 [29], ze względu na brak dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu. W badaniu CheckMate 141 jakość życia mierzona była z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. W analizie uwzględniono wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L przeliczone na użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem polskich norm użyteczności EQ-5D. Uzyskane użyteczności EQ-5D dla pacjentów leczonych NVB były wyższe niż dla pacjentów przyjmujących KCP, co prawdopodobnie wynika z większej liczby zebranych kwestionariuszy od pacjentów z lepszą odpowiedzią na otrzymywane leczenie w ramieniu NVB. W analizie podstawowej konserwatywnie uwzględniono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w modelu określone bez rozróżnienia na stosowane leczenie. Spadki użyteczności związane z występowaniem neutropenii i anemii określono natomiast w oparciu o opublikowane wyniki innych badań.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość NVB nad klasyczną chemioterapią paliatywną w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. [REDACTED]

Pacjenci z populacji docelowej charakteryzują się bardzo złym rokowaniem. Są to pacjenci, u których uległy wyczerpaniu wszystkie dostępne dotychczas metody skutecznego leczenia umożliwiającego wydłużenie przeżycia. NVB jest jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcją terapeutyczną, która posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem. Ponadto NVB w porównaniu z KCP posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią i związany jest z niższym odsetkiem zdarzeń ogółem, jak również zdarzeń o stopniu nasileniu 3.-4. wg skali WHO.

Pozytywna decyzja o refundacji NVB we wnioskowanym wskazaniu zwiększy spektrum dostępnych opcji terapeutycznych, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości podjęcia skutecznego leczenia.

## 11. BIBLIOGRAFIA

- (2017) Economic models for nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic, platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. Parexel.
- (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. HTA Consulting.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®(niwolumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) (17.8.2017).
- OPDIVO® - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. European Medicines Agency Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf) (30.6.2017).
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (29.8.2017).
- URPL. Trexan - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775> (22.12.2016).
- URPL. Methotrexat-Ebewe - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321> (22.12.2016).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321> (21.7.2017).
- Methotrexat-Ebewe. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(l1uhpimaexcxe1qxy1rc1kt\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(l1uhpimaexcxe1qxy1rc1kt))/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321) (4.9.2017).
- Trexan. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(l1uhpimaexcxe1qxy1rc1kt\)\)/Rejestr.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(l1uhpimaexcxe1qxy1rc1kt))/Rejestr.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results) (4.9.2017).
- EMA. (2016) Docetaxel Accord - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf) (23.12.2016).
- EMA. (2016) Docetaxel Kabi - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) (23.12.2016).
- EMA. (2016) Docetaxel Teva - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001107/WC500073419.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf) (23.12.2016).
- EMA. (2016) Docetaxel Winthrop - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000808/WC500036788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000808/WC500036788.pdf) (23.12.2016).
- EMA. (2016) Taxespira/Docetaxel Hospira UK Limited - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003925/WC500193691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf) (23.12.2016).
- EMA. (2016) Taxotere - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf) (23.12.2016).
- URPL. Qvidadotax - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33377> (23.12.2016).
- URPL. Docetaksel AqVida - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33637> (23.12.2016).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Camitotic. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25477> (21.7.2017).

21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx\\_136922\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf) (21.7.2017).
22. Produkty zawierające docetaksel. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(l1uhpimaexcxe1qxy1rc1kt\)\)/Rejestr.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(l1uhpimaexcxe1qxy1rc1kt))/Rejestr.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results) (4.9.2017).
23. EMA. (2015) Erbitux - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (22.12.2016).
24. EMA. (2004) Erbitux - Procedural steps taken before authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_before\\_authorisation/human/000558/WC500029114.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000558/WC500029114.pdf) (22.12.2016).
25. EMA. (2015) Erbitux - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000558/WC500029115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000558/WC500029115.pdf) (22.12.2016).
26. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (19.9.2016).
- ████████████████████ (2017) Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. HTA Consulting.
28. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (11.7.2017).
29. (2016) Clinical Study Report for Study CA209141. An open label, randomized phase 3 clinical trial of nivolumab vs therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).
30. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* 375(19):1856–1867.
31. (2017) Head and Neck Cancers Treatment Regimens. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Dostęp: <http://www.cancertherapyadvisor.com/head-and-neck-cancer/head-neck-cancers-treatment-regimens/article/218124/> (29.8.2017).
32. (2016) Head and Neck Cancer Treatment Protocols: Treatment Protocols. Medscape Dostęp: <http://emedicine.medscape.com/article/2006216-overview> (29.6.2017).
33. (2016) Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology* 130(S2):
34. Tablice trwania życia. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (2.12.2016).
35. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (29.6.2017).
36. Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-532017dgl,6591.html> (8.8.2017).
37. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542017dgl,6593.html> (8.8.2017).
38. 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. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html> (24.8.2017).
39. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (24.8.2017).
40. Medycyna praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/> (14.7.2017).
41. Mucha D. (2003) Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2(4/2003):215–220.
42. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i



- hospicyjna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-832017dsoz,6637.html> (12.9.2017).
43. 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). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
  44. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <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-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html#> (11.7.2017).
  45. Latimer NR. *NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data*. London 2013.
  46. Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy [ID971] | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10080/documents> (1.9.2017).
  47. Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Comes P. (2008) Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health* 11(7):1178–1185.
  48. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
  49. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-662016dgl,6508.html> (21.9.2017).
  50. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy> (14.7.2017).
  51. (2017) Nivolumab (Opdivo®) for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. CADTH Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_scchn\\_fn\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_egr.pdf) (1.9.2017).
  52. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (30.6.2017).
  53. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (12.7.2017).
  54. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (12.7.2017).
  55. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (12.7.2017).
  56. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/> (12.7.2017).
  57. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (12.7.2017).
  58. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (12.7.2017).
  59. Del Barco Morillo E, Mesía R, Adansa Klain JC, Vázquez Fernández S, Martínez-Galán J, Pastor Borgoñon M, González-Rivas C, Caballero Daroqui J, Berrocal A, Martínez-Trufero J, Vera R, Cruz-Hernández JJ, Spanish Head And Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). (2016) Phase II study of panitumumab and paclitaxel as first-line treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer. TTCC-2009-03/VECTITAX study. *Oral Oncol.* 62:54–59.
  60. Govers TM, Schreuder WH, Klop WMC, Grutters JPC, Rovers MM, Merkx M a. W, Takes RP. (2016) Quality of life after different procedures for regional control in oral cancer patients: cross-sectional survey. *Clin Otolaryngol* 41(3):228–233.
  61. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363699/> (28.8.2017).
  62. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, i in. (2017) Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18(8):1104–1115.
  63. Jansen F, Krebber AMH, Coupé VMH, Cuijpers P, de Bree R, Becker-Commissaris A, Smit EF, van Straten A, Eekhout GM, Beekman ATF, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. (2016) Cost-Utility of Stepped Care Targeting Psychological Distress in Patients With Head and Neck or Lung Cancer. *JCO* 35(3):314–324.
  64. Marcellusi A, Capone A, Favato G, Mennini FS, Baio G, Haeussler K, Bononi M, HPV Italian Collaborative Study Group. (2015) Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: the HPV Italian collaborative study group. *Clin Ther* 37(1):156–167.e4.
  65. Mosconi P, Cifani S, Crispino S, Fossati R, Apolone G. (2000) The performance of SF-36 health survey in patients with laryngeal cancer. Head and Neck Cancer Italian Working Group. *Head Neck* 22(2):175–182.



66. Noel CW, Lee DJ, Kong Q, Xu W, Simpson C, Brown D, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC, Huang SH, O'Sullivan B, Goldstein DP, de Almeida JR. (2015) Comparison of Health State Utility Measures in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141(8):696–703.
67. Pickard AS, Jiang R, Lin H-W, Rosenbloom S, Cella D. (2016) Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther* 38(4):769–777.
68. Terrell JE, Nanavati K, Esclamado RM, Bradford CR, Wolf GT. (1999) Health impact of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120(6):852–859.

## 12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych .....	25
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych .....	26
Tabela 3.	Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie podstawowej .....	30
Tabela 4.	Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie wrażliwości .....	31
Tabela 5.	Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS / OS / TTD .....	32
Tabela 6.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych OS dla jednego modelu skorygowanego o parametry kształtu i skali .....	34
Tabela 7.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych OS dla dwóch niezależnych modeli .....	36
Tabela 8.	Oszacowania parametrów rozkładu log-normalnego dopasowanych krzywych OS dla NVB i KCP .....	37
Tabela 9.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS dla jednego modelu skorygowanego o parametry kształtu i skali .....	38
Tabela 10.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS dla dwóch niezależnych modeli .....	40
Tabela 11.	Oszacowania parametrów rozkładu uogólnionego gamma dopasowanych krzywych PFS dla NVB i KCP .....	41
Tabela 12.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych TTD dla jednego modelu skorygowanego o parametry kształtu i skali .....	43
Tabela 13.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych TTD dla dwóch niezależnych modeli .....	45
Tabela 14.	Oszacowania parametrów modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów dopasowanego do krzywej TTD dla NVB .....	46
Tabela 15.	Oszacowania parametrów modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów dopasowanego do krzywej TTD dla KCP .....	46
Tabela 16.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS i OS dla docetakselu .....	47
Tabela 17.	Podsumowanie jakości dopasowania krzywych PFS i OS dla metotreksatu .....	48
Tabela 18.	Parametryczne krzywe przeżycia – rozkłady uwzględnione w analizie .....	48
Tabela 19.	Zestawienie wyników uzyskiwanych dla parametrycznych krzywych przeżycia z wynikami z badania CheckMate 141 .....	49
Tabela 20.	Parametryczne krzywe przeżycia – rozkłady uwzględnione w analizie wrażliwości .....	50
Tabela 21.	Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu ciężkości uwzględnione w analizie .....	53
Tabela 22.	Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D – wyniki badania CheckMate 141 .....	54
Tabela 23.	Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych .....	55
Tabela 24.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie .....	56
Tabela 25.	Udziały leków wchodzących w skład KCP .....	56
Tabela 26.	Cena NVB refundowanego w ramach programu lekowego B.59 .....	58
Tabela 27.	Ceny produktu Opdivo® uwzględniona w analizie .....	58
Tabela 28.	Koszt terapii NVB na cykl w modelu .....	58
Tabela 29.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie .....	59
Tabela 30.	Koszty jednostkowe substancji składających się na KCP .....	60
Tabela 31.	Koszt terapii KCP na cykl w modelu .....	60
Tabela 32.	Liczba zużytych opakowań na 1 podanie leku w zależności od założeń dotyczących <i>wastage</i> .....	61
Tabela 33.	Koszt leku na jedno podanie w zależności od założeń dotyczących <i>wastage</i> .....	61
Tabela 34.	Koszt terapii na cykl w modelu w zależności od założeń dotyczących <i>wastage</i> .....	62
Tabela 35.	Jednostkowy koszt podania NVB .....	62
Tabela 36.	Jednostkowy koszt podania KCP (leków z katalogu chemioterapii) .....	62
Tabela 37.	Koszt podania poszczególnych substancji na cykl .....	63
Tabela 38.	Koszty podania KCP na cykl w zależności od scenariusza analizy .....	63
Tabela 39.	Koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu .....	64
Tabela 40.	Koszt badania obrazowego .....	64

Tabela 41.	Koszt kwalifikacji do leczenia NVB – analiza podstawowa .....	64
Tabela 42.	Koszt kwalifikacji do leczenia NVB – analiza wrażliwości (MONIT-1).....	65
Tabela 43.	Koszt monitorowania leczenia NVB.....	65
Tabela 44.	Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.52 .....	66
Tabela 45.	Koszt monitorowania leczenia KCP.....	66
Tabela 46.	Koszt hospitalizacji z powodu anemii i neutropenii.....	66
Tabela 47.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	67
Tabela 48.	Łączny koszt leczenia kolejnej linii przypadający na pacjenta otrzymującego terapię kolejnej linii .....	67
Tabela 49.	Koszty monitorowania po progresji choroby .....	68
Tabela 50.	Rodzaje i czas trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003 .....	69
Tabela 51.	Średnie ceny za jednostkę substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym .....	70
Tabela 52.	Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta z podziałem na poszczególne stopnie drabiny analgetycznej WHO .....	70
Tabela 53.	Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta .....	71
Tabela 54.	Koszt leczenia po progresji choroby na cykl.....	71
Tabela 55.	Koszt opieki terminalnej.....	71
Tabela 56.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	74

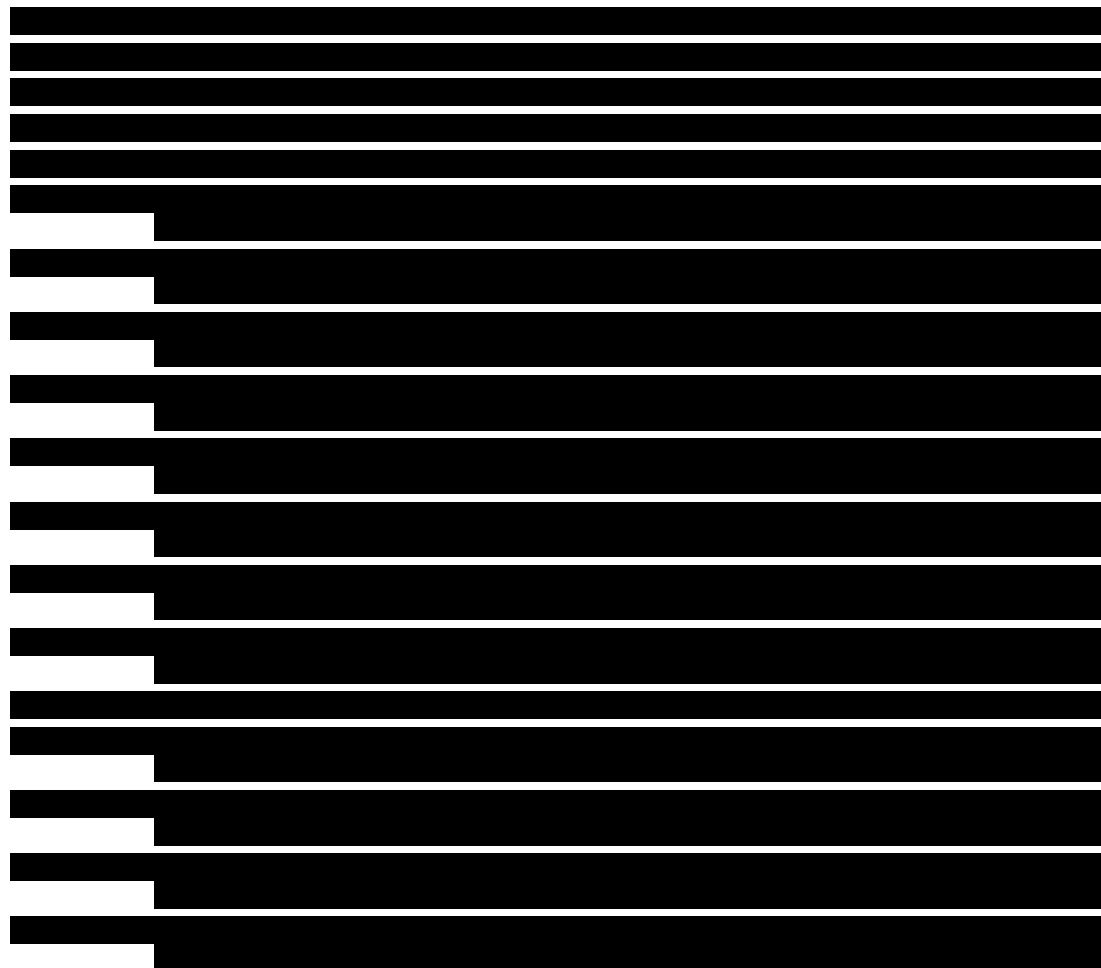








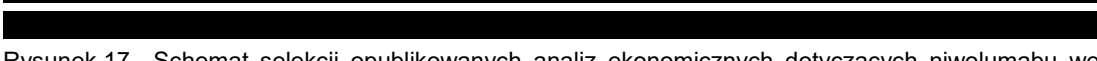
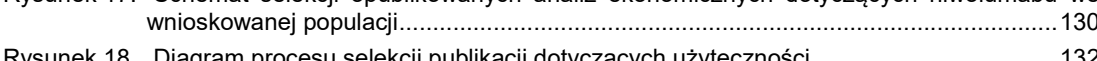


Tabela 75.	Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy przedłożonej do NICE .....	110
Tabela 76.	Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy przedłożonej do CADTH.....	110
Tabela 77.	Wskazane spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	125
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed.....	128

Tabela 79.	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	128
Tabela 80.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC).....	129
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowymi nowotworami narządów głowy i szyi w bazie MEDLINE .....	131
Tabela 82.	Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia .....	132
Tabela 83.	Ceny nierefundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol.....	133
Tabela 84.	Ceny i sprzedaż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających poszczególne substancje czynne.....	136
Tabela 85.	Parametry modelu wykorzystywane w analizie .....	145
Tabela 86.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	150

## Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu – uwzględnione stany zdrowia .....	23
Rysunek 2.	Ocena spełnienia założeń dotyczących proporcjonalności hazardu – OS.....	34
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
Rysunek 17.	Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących niwolumabu we wnioskowanej populacji.....	130
Rysunek 18.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności .....	132

## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 77.

Wskazane spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdział 3 (str. 30)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdział 5 (str. 76)
2. analizę wrażliwości	Rozdział 6 (str. 98)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział A.1.1 (str. 128)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.1 (str. 76) Rozdział 5.2 (str. 76)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.1 (str. 76) Rozdział 5.2 (str. 76)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.1 (str. 76) Rozdział 5.2 (str. 76)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3 - Tabela 55
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 4.1 (str. 72)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 5.2.1 (str. 76) Rozdział 5.2.3 (str. 79) Rozdział 5.3.1 (str. 81) Rozdział 5.3.3 (str. 89)
	9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 5.2.2 (str. 77) Rozdział 5.2.4 (str. 80) Rozdział 5.3.2 (str. 85) Rozdział 5.3.4 (str. 93)
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdział 5 (str. 76)
	11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 5 (str. 76)
	12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdział 5 (str. 76)
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.10 (str. 27)	
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział A.1.2 (str. 131)	
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 70	
14. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 70	
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 6.2 (str. 100)	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 2.5 (str. 24)	
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 2.5 (str. 24)	
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6 (str. 24)	

<b>Wymaganie</b>	<b>Rozdział / Strona / Tabela</b>
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział A.1.1 (str. 128) Rozdział A.1.2 (str. 131)
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11 (str. 118)
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 11 (str. 118)

## ANEKS A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów chorych na nowotwory nabłonkowe głowy i szyi, przeszukano zbiory publikacji wtórnych dostępnych w bazach PubMed [52] oraz Cochrane [53]

Przeszukania przeprowadzono w dniu 1 września 2017 roku. Strategie wyszukiwania w ww. bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 78, Tabela 79).

**Tabela 78.**  
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous OR squamous-cell OR "squamous cell" OR metastatic OR recurrent	5 014 093
#2	"head-and-neck" OR head OR neck OR "oral cavity" OR oral-cavity OR oral OR lip OR larynx OR laryngeal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR trachea OR oropharynx OR oropharyngeal OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR nose OR nasal OR "nasal sinus" OR paranasal OR "skull base" OR skull-base OR tongue OR epiglottis OR glottis OR gingival OR gingival OR cheek OR cheeks	1 878 823
#3	#1 AND #2	479 870
#4	"head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "cancer of head and neck"[MeSH Terms] OR HNSCC OR SCCHN	58 142
#5	#3 OR #4	480 071
#6	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 ant body"	2 205
#7	#5 AND #6	125
#8	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 059 695
#9	#7 AND #8	13
<b>Data ostatniego przeszukania: 01.09.2017</b>		

**Tabela 79.**  
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous OR squamous-cell OR "squamous cell" OR metastatic OR recurrent	158 164



L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	"head-and-neck" OR head OR neck OR "oral cavity" OR oral-cavity OR oral OR lip OR larynx OR laryngeal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR trachea OR oropharynx OR oropharyngeal OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR nose OR nasal OR "nasal sinus" OR paranasal OR "skull base" OR skull-base OR tongue OR epiglottis OR glottis OR gingival OR gingival OR cheek OR cheeks	192 876
#3	#1 AND #2	29 248
#4	"head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "cancer of head and neck" OR HNSCC OR SCCHN	4 597
#5	#3 OR #4	29 449
#6	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo® OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 antibody"	558
#7	#5 AND #6	65
#8	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	64 631
#9	#7 AND #8	6
<b>Data ostatniego przeszukania: 01.09.2017</b>		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 19 publikacji. Wszystkie odnalezione pozycje zostały odrzucone na poziomie analizy tytułów i abstraktów, ze względu na niespełnienie jednego lub więcej założonych kryteriów:

- populacja pacjentów z nawracającym lub przerzutowym nowotworem głowy lub szyi, u których wystąpiła progresja choroby lub po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie
- nivolumab jako jedna z ocenianych interwencji,
- wyniki zawierające ocenę kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii.

W związku z powyższym przeprowadzono doszukanie analiz ekonomicznych zgodnie ze strategią prezentowaną w poniższej tabeli (Tabela 71) w następujących bazach:

- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [54],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [55],
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [56],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [57],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [58].

**Tabela 80.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC)

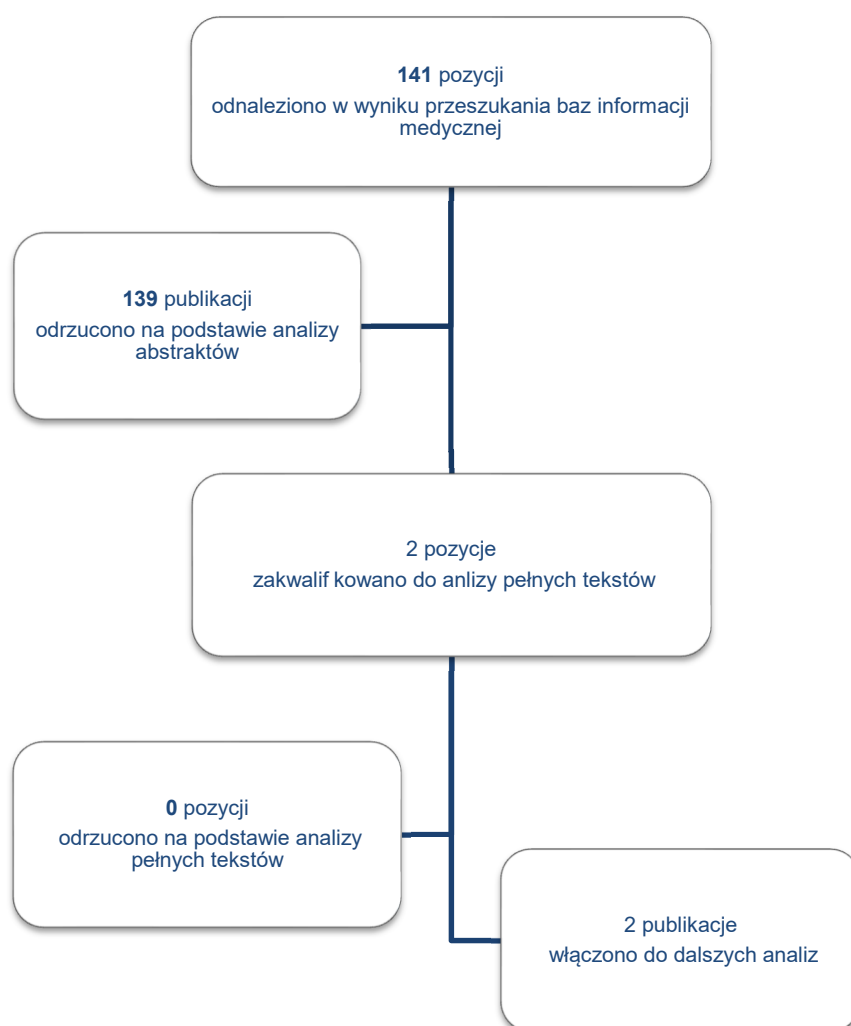
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
CADTH	Keyword: <i>nivolumab</i> Result type: <i>Reports</i>	20	1
ISPOR	Keyword: <i>nivolumab</i> Disease: <i>Cancer</i> Topic: <i>Cost Studies</i>	25	0

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
CRD	Any field: <i>nivolumab</i>	40	0
NICE	Keyword: <i>nivolumab</i> Type: <i>Guidance</i>	29	1
SMC	<i>nivolumab</i>	8	0

**Data ostatniego przeszukania: 01.09.2017**

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji – przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 17). Ostatecznie w analizie uwzględniono raport opublikowany na stronie brytyjskiej agencji NICE [46] oraz kanadyjskiej agencji CADTH [51], w których przedstawiono wyniki analiz kosztów-użyteczności niwolumabu w porównaniu z w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub przerzutowym NPJGK po niepowodzeniu leczenia opartego na pochodnych platyny.

**Rysunek 17.**  
**Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących niwolumabu we wnioskowanej populacji**



## A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z nawracającym lub przerzutowym nowotworem głowy lub szyi przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [52]).

Przeszukanie w bazie Medline przeprowadzono w dniu 1 września 2017 roku. Uwzględniono także dane z badań odnalezionych w ramach innych przeszukań oraz przeprowadzono niesystematyczne doszukanie przez Google. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 81).

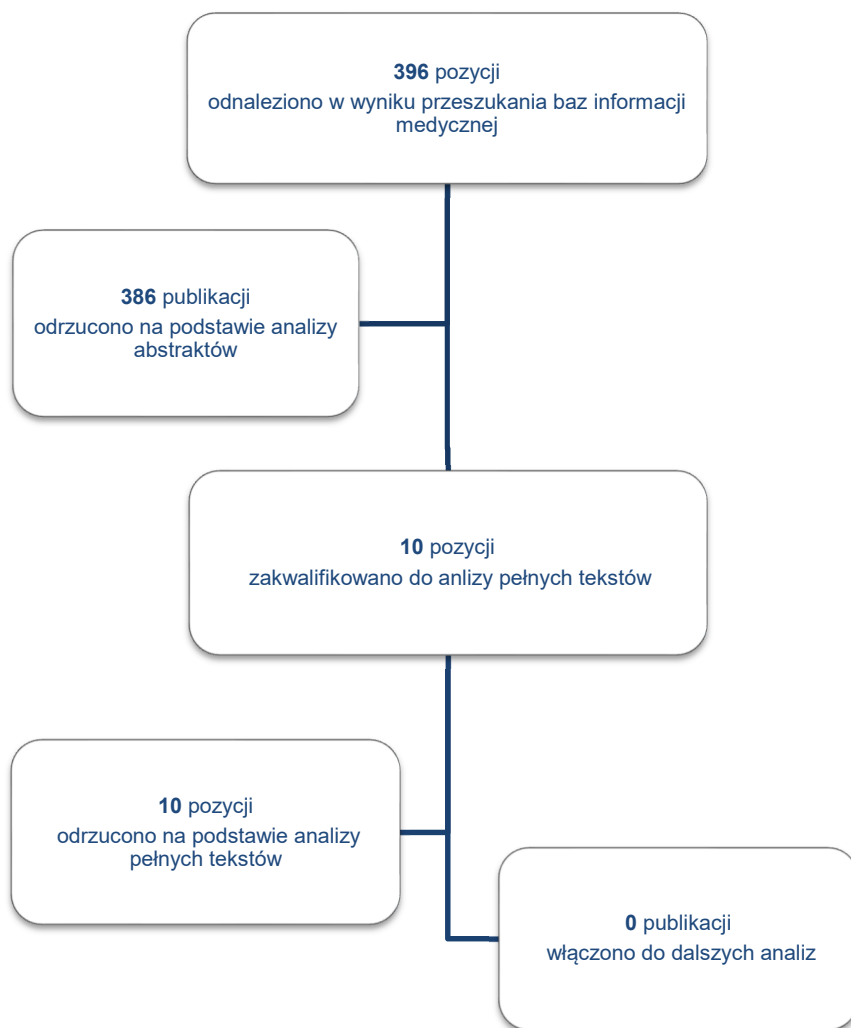
**Tabela 81.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowymi nowotworami narządów głowy i szyi w bazie MEDLINE**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous OR squamous-cell OR "squamous cell" OR metastatic OR recurrent	5 014 093
#2	"head-and-neck" OR head OR neck OR "oral cavity" OR oral-cavity OR oral OR lip OR larynx OR laryngeal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR trachea OR oropharynx OR oropharyngeal OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR nose OR nasal OR "nasal sinus" OR paranasal OR "skull base" OR skull-base OR tongue OR epiglottis OR glottis OR gingival OR gingival OR cheek OR cheeks	1 878 823
#3	#1 AND #2	479 870
#4	"head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "cancer of head and neck"[MeSH Terms] OR HNSCC OR SCCHN	58 142
#5	#3 OR #4	480 071
#6	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	19 331
#7	#5 AND #6	396
<b>Data ostatniego przeszukania: 01.09.2017</b>		

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono łącznie 396 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wybór w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów włączono 10 prac. Na tym etapie przeprowadzono również dodatkowe przeszukanie niesystematyczne. Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań do dalszej analizy.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach (Rysunek 18).

**Rysunek 18.**  
**Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności**



Spis wykluczonych doniesień wraz z powodem odrzucenia zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 82).

**Tabela 82.**  
**Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia**

Publikacja	Powód odrzucenia
Del Barco Morillo 2016 [59]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Govers 2016 [60]	Niezgodność populacji
Hammerlid 2001 [61]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Harrington 2017 [62]	Dane z badania CheckMate 141 zebrane w styczniu 2016 roku – dysponujemy bardziej aktualnymi danymi
Jansen 2016 [63]	Analiza ekonomiczna
Marcellusi 2015 [64]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Mosconi 2000 [65]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu

Publikacja	Powód odrzucenia
Noel 2015 [66]	Niezgodność populacji, brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Pickard 2016 [67]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Terrell 1999 [68]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu

## A.2. Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym

Tabela 83.  
Ceny nier refundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna
Acenol	tabl.	300 mg	20 tabl.	6,97
Acenol forte	tabl.	500 mg	20 tabl.	10,45
Apap	tabl.	500 mg	100 tabl.	43,48
Apap	tabl.	500 mg	12 tabl.	7,69
Apap	tabl.	500 mg	2 tabl.	1,77
Apap	tabl.	500 mg	24 tabl.	13,91
Apap	tabl.	500 mg	50 tabl.	26,41
Apap	tabl.	500 mg	6 tabl.	5,18
Apap ból i gorączka	tabl. mus.	500 mg	8 tabl.	9,70
Apap Junior	gran.	250 mg	10 saszetek	17,25
Calpol	zaw. doustna	24 mg/ml (120 mg/5 ml)	140 ml	13,86
Calpol 6 Plus	zaw. doustna	50 mg/ml (250 mg/5 ml)	100 ml	19,43
Codipar	tabl.	500 mg	12 tabl.	3,70
Codipar	tabl.	500 mg	24 tabl.	7,15
Codipar	tabl.	500 mg	50 tabl.	11,65
Efferalgan	czopki	150 mg	10 czopków	10,84
Efferalgan	czopki	300 mg	10 czopków	10,66
Efferalgan	czopki	80 mg	10 czopków	10,84
Efferalgan	tabl. mus.	500 mg	16 tabl.	14,44
Efferalgan Forte	tabl. mus.	1 g	8 tabl.	13,53
Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabl.	500 mg	10 tabl.	2,40
Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabl.	500 mg	20 tabl.	4,60
Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabl.	500 mg	50 tabl.	6,90
Omnipap	tabl. powl.	500 mg	12 tabl.	3,41
Omnipap	tabl. powl.	500 mg	24 tabl.	5,58

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna
Panadol	tabl. powl.	500 mg	12 tabl.	5,89
Panadol	tabl. powl.	500 mg	48 tabl.	15,31
Paracetamol 123ratio	tabl.	500 mg	12 tabl.	2,20
Paracetamol Aflofarm	czopki	125 mg	10 czopków	4,88
Paracetamol Aflofarm	czopki	250 mg	10 czopków	5,15
Paracetamol Aflofarm	czopki	500 mg	10 czopków	5,83
Paracetamol Aflofarm	tabl.	500 mg	10 tabl.	3,04
Paracetamol Aflofarm	tabl.	500 mg	20 tabl.	4,88
Paracetamol Aflofarm	zaw. doustna	24 mg/ml (120 mg/5 ml)	100 ml	6,89
Paracetamol B. Braun	roztwór do infuzji	10 mg/ml	10 butelek 100 ml	78,71
Paracetamol Biofarm	tabl.	500 mg	10 tabl.	4,28
Paracetamol Biofarm	tabl.	500 mg	20 tabl.	5,93
Paracetamol Biofarm	tabl.	500 mg	6 tabl.	3,31
Paracetamol Biofarm	tabl. powl.	1 g	10 tabl.	10,11
Paracetamol DOZ	tabl.	500 mg	20 tabl.	5,48
Paracetamol DOZ	tabl.	500 mg	60 tabl.	13,63
Paracetamol Farmina	czopki	125 mg	10 czopków	4,03
Paracetamol Farmina	czopki	250 mg	10 czopków	4,57
Paracetamol Farmina	czopki	50 mg	10 czopków	6,00
Paracetamol Farmina	czopki	500 mg	10 czopków	5,51
Paracetamol Filofarm	tabl.	500 mg	20 tabl.	4,53
Paracetamol Galena	syrop	24 mg/ml (120 mg/5 ml)	100 ml	7,90
Paracetamol Hasco	czopki	125 mg	10 czopków	5,23
Paracetamol Hasco	czopki	250 mg	10 czopków	5,23
Paracetamol Hasco	czopki	500 mg	10 czopków	5,92
Paracetamol Hasco	czopki	80 mg	10 czopków	6,07
Paracetamol Hasco	tabl. powl.	500 mg	15 tabl.	4,97
Paracetamol Hasco	tabl. powl.	500 mg	30 tabl.	8,57
Paracetamol Hasco	zaw. doustna	24 mg/ml (120 mg/5 ml)	150 g	10,32
Paracetamol Kabi	roztwór do infuzji	10 mg/ml	10 fiol. 100 ml	163,86
Paracetamol Kabi	roztwór do infuzji	10 mg/ml	10 fiol. 50 ml	159,04
Paracetamol LGO	tabl.	500 mg	10 tabl.	3,71
Paracetamol LGO	tabl.	500 mg	20 tabl.	6,07
Paracetamol LGO	tabl.	500 mg	60 tabl.	13,29

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna
Paramax Rapid	tabl.	500 mg	10 tabl.	3,40
Paramax Rapid	tabl.	500 mg	100 tabl.	22,30
Paramax Rapid	tabl.	500 mg	30 tabl.	8,90
Pedicetamol	roztwór doustny	100 mg/ml	30 ml [butelka z kroplomierzem]	18,49
Pedicetamol	roztwór doustny	100 mg/ml	60 ml [butelka + strzykawka 5 m]	21,16
Sinebriv	roztwór do infuzji	10 mg/ml	10 fiol. 100 ml	134,95

**Tabela 84.**  
**Ceny i sprzedaż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających poszczególne substancje czynne**

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
<b>Tramadol</b>						
Tramal	5 czop.	5909990253715	7,55 zł	0,00 zł	7,55 zł	26894
Poltram 100	5 amp. a 2 ml	5909990968916	8,76 zł	0,00 zł	8,76 zł	15574,8
Poltram 50	5 amp. a 1 ml	5909990968817	5,65 zł	1,27 zł	4,38 zł	7219,4
Tramal	5 amp. a 1 ml	5909990253814	5,65 zł	1,27 zł	4,38 zł	15206,2
Tramal	5 amp. a 2 ml	5909990253821	8,76 zł	0,00 zł	8,76 zł	43665,2
ADAMON SR 100	50 kaps. (5 blist. po 10 szt.)	5909990936137	39,62 zł	8,79 zł	30,83 zł	5498,6
ADAMON SR 150	50 kaps. (5 blist. po 10 szt.)	5909990936236	57,84 zł	11,60 zł	46,24 zł	986
ADAMON SR 200	50 kaps. (5 blist. po 10 szt.)	5909990936335	74,29 zł	12,63 zł	61,66 zł	676
ADAMON SR 50	50 kaps. (5 blist. po 10 szt.)	5909990936038	20,80 zł	5,39 zł	15,41 zł	8706
Noax Uno	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990571086	22,94 zł	4,44 zł	18,50 zł	4424,6701
Noax Uno	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990571338	43,90 zł	6,90 zł	37,00 zł	3653
Noax Uno	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990570812	64,33 zł	8,84 zł	55,49 zł	901
ORATRAM 100	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990634378	22,01 zł	3,51 zł	18,50 zł	863
ORATRAM 100	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990634392	35,43 zł	4,60 zł	30,83 zł	384,8
ORATRAM 100	10 tabl. (blister)	5909990634354	7,68 zł	1,51 zł	6,17 zł	65
ORATRAM 150	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990634255	33,50 zł	5,75 zł	27,75 zł	32
ORATRAM 150	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990634279	53,93 zł	7,69 zł	46,24 zł	130
ORATRAM 150	10 tabl. (blister)	5909990634231	12,07 zł	2,82 zł	9,25 zł	0
ORATRAM 200	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990634316	41,34 zł	4,34 zł	37,00 zł	35
ORATRAM 200	50 tabl.	5909990634330	66,24 zł	4,58 zł	61,66 zł	110



Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
ORATRAM 200	10 tabl. (blister)	5909990634293	14,98 zł	2,65 zł	12,33 zł	74
Poltram	20 kaps. (blister)	5909990968718	9,05 zł	2,88 zł	6,17 zł	189921,5
Poltram Retard 100	10 tabl.	5909990967612	8,26 zł	2,09 zł	6,17 zł	14582
Poltram Retard 100	50 tabl. (5 blister. po 10 szt.)	5909990967636	40,30 zł	9,47 zł	30,83 zł	35460,8
Poltram Retard 100	30 tabl. (3 blister. po 10 szt.)	5909990967629	23,09 zł	4,59 zł	18,50 zł	73660,27065
Poltram Retard 150	10 tabl. (blister)	5909990967711	12,98 zł	3,73 zł	9,25 zł	2707
Poltram Retard 150	50 tabl. (5 blister. po 10 szt.)	5909990967735	61,24 zł	15,00 zł	46,24 zł	9220,1
Poltram Retard 150	30 tabl. (3 blister. po 10 szt.)	5909990967728	35,37 zł	7,62 zł	27,75 zł	19210,66404
Poltram Retard 200	10 tabl. (blister)	5909990967810	16,51 zł	4,18 zł	12,33 zł	1298
Poltram Retard 200	30 tabl. (3 blister. po 10 szt.)	5909990967827	43,79 zł	6,79 zł	37,00 zł	10219,00335
Poltram Retard 200	50 tabl. (5 blister. po 10 szt.)	5909990967834	72,48 zł	10,82 zł	61,66 zł	8577,6
Tramadol SYNTEZA	20 kaps. (2 blister. po 10 szt.)	5909990294619	10,17 zł	4,00 zł	6,17 zł	6496
Tramal	20 kaps. (2 blister. po 10 szt.)	5909990253616	8,01 zł	1,84 zł	6,17 zł	328740
Tramal Retard 100	10 tabl. (blister)	5909990786213	7,68 zł	1,51 zł	6,17 zł	48076
Tramal Retard 100	30 tabl. (3 blister. po 10 szt.)	5909990786220	21,70 zł	3,20 zł	18,50 zł	187812,6651
Tramal Retard 100	50 tabl. (5 blister. po 10 szt.)	5909990786237	34,80 zł	3,97 zł	30,83 zł	155437,7367
Tramal Retard 150	50 tabl. (5 blister. po 10 szt.)	5909990786336	50,70 zł	4,46 zł	46,24 zł	47421,4
Tramal Retard 150	30 tabl. (3 blister. po 10 szt.)	5909990786329	30,51 zł	2,76 zł	27,75 zł	45736,674
Tramal Retard 150	10 tabl. (blister)	5909990786312	11,51 zł	2,26 zł	9,25 zł	8157
Tramal Retard 200	50 tabl. (5 blister. po 10 szt.)	5909990786435	66,24 zł	4,58 zł	61,66 zł	50066,6
Tramal Retard 200	30 tabl. (3 blister. po 10 szt.)	5909990786428	40,89 zł	3,89 zł	37,00 zł	37166,53609
Tramal Retard 200	10 tabl. (blister)	5909990786411	14,86 zł	2,53 zł	12,33 zł	5655

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Tramal Retard 50	10 tabl.	5909990780303	3,93 zł	0,85 zł	3,08 zł	8384
Tramal Retard 50	30 tabl.	5909990780334	11,47 zł	2,22 zł	9,25 zł	31978,6635
Tramal Retard 50	50 tabl.	5909990780341	18,57 zł	3,16 zł	15,41 zł	34554
Tramundin	30 tabl.	5909990947416	24,00 zł	5,50 zł	18,50 zł	13435
Poltram	10 ml	5909990969012	9,40 zł	1,40 zł	8,00 zł	16516,1
Poltram	96 ml	5909990969029	76,79 zł	0,00 zł	76,79 zł	28163
Tramadol SYNTEZA	10 ml	5909990294718	13,17 zł	5,17 zł	8,00 zł	541
Tramal	96 ml	5909990253920	76,80 zł	0,01 zł	76,79 zł	142302
Tramal	10 ml	5909990253913	10,49 zł	2,49 zł	8,00 zł	52423,5
<b>Tramadol + paracetamol</b>						
ApoPatram	60 tabl.	5909991071288	15,20 zł	1,33 zł	13,87 zł	54248,83343
ApoPatram	30 tabl.	5909991035662	7,91 zł	0,97 zł	6,94 zł	46159,67052
ApoPatram	90 szt.	5909991220068	21,74 zł	0,93 zł	20,81 zł	2029,67
Doreta	60 tabl.	5909990735167	15,20 zł	1,33 zł	13,87 zł	662557,4531
Doreta	60 tabl.	5909990936595	28,76 zł	1,01 zł	27,75 zł	602738,0201
Doreta	90 tabl.	5909991143930	41,62 zł	0,00 zł	41,62 zł	167120,6744
Doreta	90 tabl.	5909991143923	21,91 zł	1,10 zł	20,81 zł	125782,9069
Exbol	30 szt.	5909990971763	7,82 zł	0,88 zł	6,94 zł	9906,33
Padolten	60 szt.	5909990806294	16,81 zł	2,94 zł	13,87 zł	134057,9992
Padolten	30 szt.	5909990806287	8,72 zł	1,78 zł	6,94 zł	132694,6674
Padolten	90 tabl.	5909990806300	22,03 zł	1,22 zł	20,81 zł	75385,50494
Palgotal	30 tabl.	5909991195076	15,02 zł	1,15 zł	13,87 zł	167524,3368

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Paratram	30 tabl.	5909990971640	7,87 zł	0,93 zł	6,94 zł	3394,33398
Paratram	20 tabl.	5909990971633	5,29 zł	0,67 zł	4,62 zł	848,5
Paratram	10 tabl.	5909990971602	2,66 zł	0,35 zł	2,31 zł	1053
Paratram	60 tabl.	5909990971671	15,11 zł	1,24 zł	13,87 zł	12179,5002
Poltram Combo	60 tabl.	5909990841004	15,23 zł	1,36 zł	13,87 zł	620810,673
Poltram Combo	30 tabl.	5909990840991	7,92 zł	0,98 zł	6,94 zł	442888,3359
Poltram Combo	20 tabl.	5909990840984	5,28 zł	0,66 zł	4,62 zł	193772,3333
Poltram Combo	90 tabl.	5909990981472	22,08 zł	1,27 zł	20,81 zł	326501,2317
Poltram Combo Forte	90 szt.	5909991283766	41,36 zł	0,00 zł	41,36 zł	11851,83777
Poltram Combo Forte	60 szt.	5909991283759	28,41 zł	0,66 zł	27,75 zł	21687,33667
Poltram Combo Forte	30 szt.	5909991283742	15,02 zł	1,15 zł	13,87 zł	19584,33667
Poltram Combo Forte	20 szt.	5909991283735	10,27 zł	1,02 zł	9,25 zł	7914
Symtram	30 tabl.	5909991073220	13,97 zł	0,10 zł	13,87 zł	6536
Tramadol + Paracetamol Genoptim	90 tabl.	5909990964086	21,74 zł	0,93 zł	20,81 zł	0
Tramadol + Paracetamol Genoptim	60 tabl.	5909990964055	15,10 zł	1,23 zł	13,87 zł	8105,8381
Tramadol + Paracetamol Genoptim	30 tabl.	5909990964000	7,83 zł	0,89 zł	6,94 zł	5967,6671
Tramapar	60 tabl.	5909990959488	15,14 zł	1,27 zł	13,87 zł	114559,5
Tramapar	30 tabl.	5909990959457	7,83 zł	0,89 zł	6,94 zł	89458,5005
<b>Morfina</b>						
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918	17,11 zł	0,00 zł	17,11 zł	13181
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	6,12 zł	0,42 zł	5,70 zł	13547,5
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014	30,40 zł	0,00 zł	30,40 zł	6363

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113	52,68 zł	0,00 zł	52,68 zł	3049
MST Continus	60 tabl.	5909990476633	309,86 zł	0,00 zł	309,86 zł	3065,5001
MST Continus	60 tabl.	5909990476534	160,29 zł	0,00 zł	160,29 zł	3986,5002
MST Continus	60 tabl.	5909990476435	97,60 zł	0,00 zł	97,60 zł	5551,74723
MST Continus	60 tabl.	5909990476336	51,05 zł	0,00 zł	51,05 zł	9768,50092
MST Continus	60 tabl.	5909990476237	20,92 zł	3,81 zł	17,11 zł	9147,66707
Vendal retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743926	24,11 zł	0,00 zł	24,11 zł	1605
Vendal retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744121	67,71 zł	0,00 zł	67,71 zł	644
Vendal retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743827	9,02 zł	0,46 zł	8,56 zł	1790
Vendal retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744022	40,11 zł	0,00 zł	40,11 zł	1120
Vendal retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744220	110,27 zł	0,00 zł	110,27 zł	238
Morphini sulfas WZF	10 amp. a 1 ml	5909990404919	15,45 zł	4,57 zł	10,88 zł	27971,1
Morphini sulfas WZF	10 amp. a 1 ml	5909990405015	21,77 zł	0,00 zł	21,77 zł	93349,2
Sevredol	60 tabl.	5909990336425	71,24 zł	0,00 zł	71,24 zł	64282,74905
<b>Fentanyl</b>						
Durogesic	5 szt.	5909990765614	109,54 zł	9,02 zł	100,52 zł	5999,8
Durogesic	5 szt.	5909990765416	41,66 zł	10,29 zł	31,37 zł	12204,8
Durogesic	5 szt.	5909990053605	27,27 zł	13,18 zł	14,09 zł	2705
Durogesic	5 sztuk	5909990765515	82,80 zł	16,85 zł	65,95 zł	11823,6
Durogesic	5 sztuk	5909990765713	138,85 zł	3,76 zł	135,09 zł	12104,2
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny	5 szt.	5909990000098	128,37 zł	3,20 zł	125,17 zł	8755

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny	10 szt.	5909991204853	247,46 zł	6,40 zł	241,06 zł	3212
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny	10 szt.	5909991204822	69,64 zł	3,69 zł	65,95 zł	5187
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny	5 szt.	5909990000036	37,60 zł	6,23 zł	31,37 zł	5944
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny	10 szt.	5909991204839	129,97 zł	3,20 zł	126,77 zł	3856
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny	5 szt.	5909990000050	68,04 zł	3,20 zł	64,84 zł	8738
Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny	10 szt.	5909991204846	188,57 zł	4,80 zł	183,77 zł	2133,5
Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny	5 szt.	5909990000081	98,05 zł	3,20 zł	94,85 zł	4710
Matrifen 100 mikrogramów/godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043330	138,29 zł	3,20 zł	135,09 zł	20426,4
Matrifen 12 mikrogramów/godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043163	21,60 zł	8,21 zł	13,39 zł	8815
Matrifen 25 mikrogramów/godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043279	41,39 zł	10,02 zł	31,37 zł	38564
Matrifen 50 mikrogramów/godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043385	72,77 zł	6,82 zł	65,95 zł	35828
Matrifen 75 mikrogramów/godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043224	106,27 zł	5,75 zł	100,52 zł	15762
<b>NLPZ*</b>						
Diclac 150 Duo	10 tabl. (blister)	5909990957828	8,87 zł	5,03 zł	3,84 zł	1094505
Diclac 150 Duo	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990957811	17,13 zł	9,44 zł	7,69 zł	7046526
DICLAC 150 DUO	20 tabl.	5909997199627	16,17 zł	8,48 zł	7,69 zł	869745

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Diclac 75 Duo	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990957712	10,57 zł	6,73 zł	3,84 zł	3594130,5
Diclac 75 Duo	10 tabl. (blister)	5909990957729	5,26 zł	3,34 zł	1,92 zł	531045
Diclo Duo	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990752010	14,65 zł	8,89 zł	5,76 zł	16112970,93
Majamil prolongatum	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990033614	8,14 zł	4,07 zł	4,07 zł	5711410
Naklofen Duo	20 kaps.	5909990487714	9,26 zł	5,42 zł	3,84 zł	1965952,5
Olfen 75 SR	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990974122	15,05 zł	9,29 zł	5,76 zł	13847947,5
Olfen UNO	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990457137	31,37 zł	15,69 zł	15,68 zł	2086604,7
Olfen Uno (Dicloratio UNO)	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990457120	22,68 zł	11,34 zł	11,34 zł	26320845,39
Olfen Uno (Dicloratio UNO)	10 tabl. (blister)	5909990457113	8,87 zł	5,03 zł	3,84 zł	2626635
IBUPROFEN HASCO	60 kaps.	5909990853540	6,17 zł	4,24 zł	1,93 zł	1629937,5
IBUPROFEN-PABI	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990132928	6,94 zł	5,01 zł	1,93 zł	5728450,312
IBUPROFEN POLFARMEX	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990830732	6,09 zł	4,16 zł	1,93 zł	269360,003
Bi-Profenid	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990412112	12,73 zł	7,61 zł	5,12 zł	4975840
Febrofen	20 kaps. (2 blist. po 10 szt.)	5909990413317	18,13 zł	11,30 zł	6,83 zł	3378493,333
Ketonal DUO	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990064694	21,44 zł	13,75 zł	7,69 zł	5572219,999
Ketonal forte	30 tabl.	5909990046485	14,66 zł	9,54 zł	5,12 zł	41894860,02
Ketoprofen-SF	20 kaps.	5909990794553	8,04 zł	4,63 zł	3,41 zł	37053,33333
Profenid	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990760718	11,82 zł	6,70 zł	5,12 zł	971000
Profenid	14 tabl. (1 blist. a 14 szt.)	5909990790418	12,81 zł	8,03 zł	4,78 zł	447999,9998
Refastin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990675593	14,31 zł	9,19 zł	5,12 zł	2358086,736
Aspicam	60 szt.	5907695215168	28,36 zł	14,18 zł	14,18 zł	1892465,753
Aglan 15	30 tabl.	5909990610006	15,65 zł	7,96 zł	7,69 zł	10519084,87

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Aglan 15	20 tabl.	5909990224883	12,82 zł	7,70 zł	5,12 zł	2460130
Aspicam	20 tabl (2 blist. x 10 szt.)	5909990997527	12,84 zł	7,72 zł	5,12 zł	1788230
Mel Forte	20 szt.	5909991228262	9,83 zł	4,92 zł	4,91 zł	301840
Mel Forte	30 szt.	5909991228279	13,96 zł	6,98 zł	6,98 zł	579165
Meloxistad	20 szt.	5909990431168	10,25 zł	5,13 zł	5,12 zł	1361830
Meloxistad	10 tabl.	5909990431151	6,04 zł	3,48 zł	2,56 zł	89970
Movalis	10 tabl.	5909990464425	8,07 zł	5,51 zł	2,56 zł	779830
Movalis	20 tabl.	5909990464418	13,64 zł	8,52 zł	5,12 zł	7005300
Opokan forte	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990612420	13,96 zł	6,98 zł	6,98 zł	3777469,983
Opokan forte	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990612406	5,24 zł	2,68 zł	2,56 zł	287900
Trosicam	20 tabl.	5909990866625	10,25 zł	5,13 zł	5,12 zł	6524200
Nabuton VP	20 tabl.	5909990962419	15,68 zł	13,12 zł	2,56 zł	116960
Nabuton VP	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990962426	45,71 zł	38,02 zł	7,69 zł	187206,0942
Anapran	60 tabl.	5909990948543	41,36 zł	24,45 zł	16,91 zł	6541785,986
Anapran	60 tabl.	5909990948536	21,55 zł	13,10 zł	8,45 zł	1170983,063
ANAPRAN	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990615438	9,76 zł	6,94 zł	2,82 zł	1516586,5
ANAPRAN	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990624515	19,18 zł	13,54 zł	5,64 zł	5645750
Anapran EC	60 tabl.	5909991054991	19,06 zł	11,37 zł	7,69 zł	1996320,013
Anapran EC	60 tabl.	5909991055066	36,77 zł	21,40 zł	15,37 zł	9116635,889
Apo-Napro	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990661435	29,25 zł	17,72 zł	11,53 zł	651330,2201
Apo-Napro	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990661404	10,74 zł	6,90 zł	3,84 zł	4531154,951
Apo-Napro	30 tabl.	5909997213224	16,11 zł	8,42 zł	7,69 zł	598470

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Sprzedaż opakowań 07.2016-06.2017
Apo-Napro	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990661442	21,09 zł	13,40 zł	7,69 zł	17997575,1
Nalgesin Forte	20 tabl.	5909991023799	14,54 zł	8,90 zł	5,64 zł	2116532
Nalgesin Forte	60 tabl.	5909991023836	40,91 zł	24,00 zł	16,91 zł	5368624,888
Nalgesin Forte	30 tabl.	5909991023805	21,31 zł	12,86 zł	8,45 zł	5845576,177
Nalgesin Forte	10 tabl.	5909991023782	7,44 zł	4,62 zł	2,82 zł	1049598
NAPROXEN 250 HASCO	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909991040536	17,72 zł	11,32 zł	6,40 zł	480112,5
NAPROXEN 250 HASCO	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991040529	10,80 zł	6,96 zł	3,84 zł	1087555,002
Naproxen 500 Hasco	30 tabl.	5909990644186	19,71 zł	12,02 zł	7,69 zł	2680044,902
NAPROXEN 500 HASCO	15 tabl. (blister)	5909990644179	10,80 zł	6,96 zł	3,84 zł	679237,5
Naproxen Polfarmex	30 tabl. (3 blistry x10)	5909990860685	19,67 zł	11,98 zł	7,69 zł	784094,919
Naproxen Polfarmex	30 tabl. (3 blistry x10)	5909990860692	10,57 zł	6,73 zł	3,84 zł	215175,0501
NAPROXEN POLFARMEX	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990466818	15,84 zł	10,72 zł	5,12 zł	428590
NAPROXEN POLFARMEX	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990466726	18,28 zł	11,88 zł	6,40 zł	220545
PABI-NAPROXEN	20 tabl.	5909990133314	14,77 zł	9,65 zł	5,12 zł	319600
PABI-NAPROXEN	50 tabl.	5909990133215	18,34 zł	11,94 zł	6,40 zł	307255
Aulin	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990411337	15,79 zł	11,95 zł	3,84 zł	3692667,501
Aulin	15 tabl.	5909990411320	7,98 zł	6,06 zł	1,92 zł	571878
Aulin	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990411337	15,79 zł	11,95 zł	3,84 zł	3692667,501

\*Sprzedaż LDD



### A.3. Parametry modelu

Tabela 85.  
Parametry modelu wykorzystywane w analizie

Parametr / Opis	Średnia	SE	Rozkład
Horyzont czasowy (lata)	█	-	-
Stopa dyskontowa (%)	Koszty	0,050	-
	Efekty zdrowotne	0,035	-
Wiek	█	█	Normalny
Średnia masa ciała (kg)	█	█	Normalny
Średnia powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	█	█	Normalny
Odsetek kobiet (%)	█	█	Beta
Parametry krzywej PFS dla niwolumabu (rozkład uogólniony gamma)	Kształt ( $\mu$ )	█	Wielowymiarowy normalny
	Skala ( $\sigma$ )	█	Wielowymiarowy normalny
	Q	█	Wielowymiarowy normalny
Parametry krzywej OS dla niwolumabu (rozkład log-normalny)	Kształt ( $\mu$ )	█	Wielowymiarowy normalny
	Skala ( $\sigma$ )	█	Wielowymiarowy normalny
Parametry krzywej TTD dla niwolumabu (rozkład sklejany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard)	Gamma0 ( $\gamma_0$ )	█	
	Gamma1 ( $\gamma_1$ )	█	
	Gamma2 ( $\gamma_2$ )	█	
	Gamma3 ( $\gamma_3$ )	█	
	Węzeł początkowy ( $k_{min}$ )	█	
	Węzeł wewnętrzny 1 ( $k_1$ )	█	
	Węzeł wewnętrzny 2 ( $k_2$ )	█	
	Węzeł końcowy ( $k_{max}$ )	█	

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład	
Parametry krzywej PFS dla KCP (rozkład uogólniony gamma)	Kształt ( $\mu$ )	████		Wielowymiarowy normalny	
	Skala ( $\sigma$ )	████		Wielowymiarowy normalny	
	Q	████		Wielowymiarowy normalny	
Parametry krzywej OS dla KCP (rozkład log-normalny)	Kształt ( $\mu$ )	████		Wielowymiarowy normalny	
	Skala ( $\sigma$ )	████		Wielowymiarowy normalny	
Parametry krzywej TTD dla KCP (rozkład sklepany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard)	Gamma0 ( $\gamma_0$ )	████	████		
	Gamma1 ( $\gamma_1$ )	████	████		
	Gamma2 ( $\gamma_2$ )	████	████		
	Gamma3 ( $\gamma_3$ )	████	████		
	Węzeł początkowy ( $k_{min}$ )	████			
	Węzeł wewnętrzny 1 ( $k_1$ )	████			
	Węzeł wewnętrzny 2 ( $k_2$ )	████			
	Węzeł końcowy ( $k_{max}$ )	████			
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – niwolumab (%)	Neutropenia	█	█	Beta	
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – docetaksel (%)	Neutropenia	████	████	Beta	
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – metotreksat (%)	Neutropenia	████	████	Beta	
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – niwolumab (%)	Anemia	████	████	Beta	
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – docetaksel (%)	Anemia	████	████	Beta	
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – metotreksat (%)	Anemia	████	████	Beta	
Koszt leczenia po progresji choroby (zł)	Monitorowanie	Koszt jednostkowy	124,37	-	-
	Leczenie przeciwbólowe - NFZ	Koszt jednostkowy	98,14	-	-
	Leczenie przeciwbólowe – NFZ + pacjent	Koszt jednostkowy	188,39	-	-
Koszt opieki końca życia (zł)		Koszt jednostkowy	2257,55	-	-

Parametr / Opis	Średnia	SE	Rozkład
Dawkowanie	Niwolumab	3	-
	Docetaksel	75	-
	Metotreksat	40	-
Liczba podań leku na cykl	Niwolumab	2	-
	Docetaksel	1,33	-
	Metotreksat	4	-
Koszt opakowania z uwzględnieniem RSS (zł)	Niwolumab		-
	Docetaksel	17,03	-
	Metotreksat	387,92	-
Liczba mg w opakowaniu	Niwolumab 100 mg	100	-
	Niwolumab 40 mg	40	-
	Docetaksel	20	-
	Metotreksat	5 000	-
Liczba zużytych opakowań bez uwzględnienia wastage	Niwolumab 100 mg	2,01	-
	Niwolumab 40 mg	5,02	-
	Docetaksel	5,08	-
	Metotreksat	0,01	-
Liczba zużytych opakowań z uwzględnieniem wastage	Niwolumab 100 mg	1	
	Niwolumab 40 mg	3	
	Docetaksel	7	
	Metotreksat	1	

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład
Jednostkowy koszt terapii z uwzględnieniem RSS (zł)	Niwolumab	█	-	-
	Docetaksel	114,31	-	-
	Metotreksat	5,56	-	-
Koszt podania leku na cykl (zł)	Niwolumab	486,72	-	-
	Docetaksel	378,56	-	-
	Metotreksat	378,56	-	-
Koszt monitorowanie leczenia na cykl (zł)	Niwolumab	94,75	-	-
	Docetaksel	124,37	-	-
	Metotreksat	124,37	-	-
Koszt leczenia działań niepożądanych (zł)	Neutropenia, anemia	Koszt jednostkowy	█	-
	Niwolumab	Całkowity koszt na pacjenta	█	-
	Docetaksel	Całkowity koszt na pacjenta	█	-
	Metotreksat	Całkowity koszt na pacjenta	█	-
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie po progresji choroby (%)	Niwolumab	█	█	Beta
	Docetaksel	0	0	Beta
	Metotreksat	0	0	Beta
Czas trwania leczenia po progresji choroby (miesiące)	Niwolumab	█	█	-
	Docetaksel	0	-	-
	Metotreksat	0	-	-
Koszt dawki leku – kolejna linia leczenia	Docetaksel	114,31	-	-
	Metotreksat	5,56	-	-
Liczba podań na cykl – kolejna linia leczenia	Docetaksel	1,33	-	-
	Metotreksat	4	-	-

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład
Jednostkowy koszt podania leków – kolejna linia leczenia (zł)	Docetaksel	378,56	-	-
	Metotreksat	378,56	-	-
Koszt monitorowania na cykl – kolejna linia leczenia (zł)	Docetaksel	124,37	-	-
	Metotreksat	124,37	-	-
Użyteczności stanów zdrowia – niwolumab	Całkowita/częściowa odpowiedź	■	■	Beta
	Stabilna choroba	■	■	Beta
	Progresja choroby	■	■	Beta
	Zgon	■	■	-
Użyteczności stanów zdrowia – KCP	Całkowita/częściowa odpowiedź	■	■	Beta
	Stabilna choroba	■	■	Beta
	Progresja choroby	■	■	Beta
	Zgon	■	■	-
Spadek użyteczności stanów zdrowia z powodu działań niepożądanych	Neutropenia	-0,0897	-0,0090	Beta
Spadek użyteczności stanów zdrowia z powodu działań niepożądanych	Anemia	-0,1250	-0,0125	Beta

## A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 86.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Typ analizy, model	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2017 STA ID971	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym NPGS po niepowodzeniu leczenia opartego na pochodnych platyny	NVB vs docetaksel, paklitaksel, metotreksat	CUA <i>Partitioned survival model</i>	Horyzont czasowy: 20 lat Długość cyklu: 4 tygodnie	Wielka Brytania perspektywa płatnika publicznego	Niwolumab: LY=1,20; komparatory: LY=0,67; QALY=0,36; NVB vs docetaksel ICER=£ 47 086 NVB vs paklitaksel ICER=£ 43 690; NVB vs metotreksat ICER=£ 44 528	3,5% dla kosztów i efektów
CADTH 2017 pCODR 10095	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym NPGS po niepowodzeniu leczenia opartego na pochodnych platyny	NVB vs cetuksymab, docetaksel, metotreksat	CUA <i>Partitioned survival model</i>	Horyzont czasowy: 10 lat Długość cyklu: 4 tygodnie	Kanada perspektywa płatnika publicznego	Inkrementalne LY=0,60 Inkrementalne QALY=0,456 ICUR/QALY=CAD 61 411	1,5% dla kosztów i efektów